

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**CARACTERÍSTICAS, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON FRACASO INTESTINAL PROLONGADO
SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL
DOMICILIARIA**

TESIS DOCTORAL

AUTORA: Ana Castro Millán

DIRECTOR: Manuel Molina Arias

Madrid, 2014

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**CARACTERÍSTICAS, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON FRACASO INTESTINAL PROLONGADO
SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL
DOMICILIARIA**

TESIS DOCTORAL

AUTORA: Ana Castro Millán

DIRECTOR: Manuel Molina Arias

Madrid, 2014



El Dr. **Manuel MOLINA ARIAS**, Profesor Asociado de Pediatría en el Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, y Médico Adjunto del Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

CERTIFICA

que el trabajo titulado

CARACTERÍSTICAS, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON FRACASO INTESTINAL PROLONGADO SOMETIDOS A
NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

ha sido realizado por **Ana María Castro Millán** bajo mi dirección y tutela, y que el mismo reúne los requisitos académicos para proceder a su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Madrid, 21 de Diciembre de 2015

Dr. M. Molina Arias

Agradecimientos:

Agradezco profundamente al **Dr. Molina** el apoyo que siempre me ha prestado tanto en el terreno personal como profesional, su preocupación y constante supervisión de cada una de las etapas que han hecho posible la realización de este trabajo, además de sus valiosísimas aportaciones, consejos e ideas, de los que he aprendido enormemente y sin los cuales no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

A la **Dra. Polanco** por su incansable entusiasmo y preocupación en el desarrollo del trabajo.

A la **Dra. Martínez-Ojinaga** y a **Carmen Llana**, por su amistad y su ayuda en la recopilación de las historias clínicas de los pacientes, fundamental para poder completarlo.

A todo el personal médico del Servicio de Gastroenterología Infantil, el **Dr. Prieto**, el **Dr. Sarriá**, la **Dra. Ramos**, además de los doctores previamente mencionados, por permitirme estudiar y recoger datos de sus pacientes, y por la ayuda prestada siempre que fue necesaria.

Agradecer también al **personal de enfermería y auxiliar** del Servicio de Gastroenterología Infantil su cariñosa acogida y ayuda.

Al **Dr. Armas** del servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario de Canarias y **Alejandro Jiménez** del departamento de estadística, por su generosa disposición y ayuda en la ejecución del análisis estadístico.

Quiero agradecer a **mis padres** la confianza y el apoyo que siempre han prestado a mi trabajo, que me han impulsado para perseverar y llevarlo a su fin.

A **Rubén** por su comprensión, su apoyo incondicional, y su ayuda en el maquetado final.

A **Alexia**, porque sin su existencia probablemente este trabajo no estaría terminado aún.

A mis padres

A Rubén

A Alexia

ÍNDICE

| | Página |
|--|-----------|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 15 |
| Nutrición parenteral domiciliaria | |
| 1. Generalidades..... | 17 |
| 1.1. Marco histórico..... | 17 |
| 2. Indicaciones y beneficios de la nutrición parenteral..... | 19 |
| 2.1. Digestivas..... | 19 |
| 2.2. Extradigestivas..... | 19 |
| 3. Composición de las soluciones..... | 22 |
| 4. Preparación y mezcla de las soluciones..... | 28 |
| 5. Administración de las soluciones..... | 30 |
| 5.1. Dispositivos y métodos de infusión..... | 30 |
| 5. 2. Vías de acceso..... | 32 |
| 6. Seguimiento..... | 37 |
| 7. Complicaciones de la nutrición parenteral..... | 38 |
| 7.1. Mecánicas..... | 38 |
| 7.2. Infecciosas..... | 43 |
| 7.3. Metabólicas..... | 48 |
| 7.4. Hepatobiliares..... | 50 |
| 8. Particularidades de la nutrición parenteral domiciliaria..... | 57 |
| II. OBJETIVOS..... | 61 |
| III. PACIENTES..... | 65 |
| IV. METODOS..... | 69 |
| 1. Características de la población de estudio..... | 71 |
| 1.1. Composición de las soluciones de la NP..... | 71 |
| 1.2. Complicaciones asociadas a la NP prolongada y a los CVCs..... | 72 |
| 1.2.1. Mecánicas e infecciosas. Tipos de CVC..... | 72 |
| 1.2.2. Hematológicas..... | 73 |
| 1.2.3. Metabólicas..... | 74 |
| 1.2.4. Hepatobiliares..... | 75 |
| 1.3. Ingreso hospitalario..... | 77 |
| 1.4. Análisis nutricional..... | 77 |
| 1.5. Evolución clínica de los pacientes..... | 79 |
| 2. Manejo general de los pacientes en el programa de NPD..... | 81 |
| 3. Análisis estadístico..... | 83 |

| | |
|---|------------|
| V. RESULTADOS..... | 85 |
| 1. Estudio descriptivo..... | 87 |
| 1.1. Características de la población de estudio..... | 87 |
| 1.2. Evolución clínica de los pacientes..... | 90 |
| 1.3. Especificidades de la NP utilizada..... | 94 |
| 1.4. Complicaciones derivadas de la necesidad de NP prolongada y la utilización de catéteres venosos centrales (CVCs)..... | 96 |
| 1.5. Necesidad de hospitalización..... | 106 |
| 1.6. Valoración nutricional..... | 108 |
| 2. Estudio analítico..... | 110 |
| 2.1. Asociación entre patología de base y desarrollo de complicaciones.... | 110 |
| 2.2. Asociación entre características de la NP y desarrollo de complicaciones..... | 112 |
| 2.3. Asociación entre complicaciones..... | 116 |
| 2.4. Asociación entre datos clínicos y marcadores analíticos nutricionales..... | 116 |
| VI. DISCUSIÓN..... | 119 |
| 1. Patología de base y aportes nutricionales..... | 121 |
| 1.1. Patología de base..... | 121 |
| 1.2. Aportes nutricionales..... | 122 |
| 2. Complicaciones asociadas a la NP prolongada y a los CVCs..... | 126 |
| 2.1. Sepsis..... | 127 |
| 2.2. Hepatopatía..... | 129 |
| 2.3. Alteraciones hematológicas..... | 132 |
| 2.4. Alteraciones metabólicas..... | 133 |
| 2.5. Complicaciones mecánicas..... | 134 |
| 3. Evolución clínica de los pacientes..... | 136 |
| VII. CONCLUSIONES..... | 139 |
| I. NPD: Generalidades..... | 141 |
| II. Complicaciones..... | 141 |
| III. Evolución clínica..... | 142 |
| VIII. RESUMEN..... | 143 |
| IX. BIBLIOGRAFÍA..... | 149 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---------------------|--|
| Tabla I. | Indicaciones de la NP. <i>Pág.13</i> |
| Tabla II. | Algunas emulsiones lipídicas pediátricas disponibles en España. <i>Pág.18</i> |
| Tabla III. | Composición de soluciones multivitamínicas comercializadas en España. <i>Pág.19</i> |
| Tabla IV. | Ejemplo de soluciones de elementos traza utilizadas en España. <i>Pág.20</i> |
| Tabla V. | Características de accesos vasculares. <i>Pág.26</i> |
| Tabla VI. | Complicaciones hepatobiliares asociadas al uso de NP. <i>Pág.44</i> |
| Tabla VII. | Complicaciones hepatobiliares en niños con fallo intestinal: etiología y medidas de prevención y tratamiento. <i>Pág.48</i> |
| Tabla VIII. | Valores de referencia del laboratorio del Hospital de La Paz y el estándar de referencia general en pediatría. <i>Pág.66</i> |
| Tabla IX. | Datos demográficos y patología de base de la población de estudio. <i>Pág.75</i> |
| Tabla X. | Estudio de candidato y realización de trasplante. <i>Pág.77</i> |
| Tabla XI. | Evolución clínica global de los pacientes. <i>Pág.79</i> |
| Tabla XII. | Aportes calóricos y reparto entre los principios inmediatos administrados. <i>Pág.80</i> |
| Tabla XIII. | Tipo de soluciones lipídicas utilizadas. <i>Pág.81</i> |
| Tabla XIV. | Número y tipo de CVCs. <i>Pág.82</i> |
| Tabla XV. | Gérmenes causantes. <i>Pág.84</i> |
| Tabla XVI. | Tipos de complicaciones mecánicas asociadas al CVC. <i>Pág.86</i> |
| Tabla XVII. | Tratamiento de las complicaciones mecánicas asociadas al CVC. <i>Pág.88</i> |
| Tabla XVIII. | Complicaciones derivadas de la utilización de NP prolongada y CVCs. <i>Pág.91</i> |
| Tabla XIX. | Necesidad de hospitalización: causas más relevantes, frecuencia y duración. <i>Pág.92</i> |
| Tabla XX. | Valoración nutricional: parámetros clínicos y analíticos. <i>Pág.94</i> |
| Tabla XXI. | Asociación entre patología de base y desarrollo de complicaciones. <i>Pág.97</i> |
| Tabla XXII. | Asociación entre tiempo de NP y desarrollo de complicaciones. <i>Pág.99</i> |
| Tabla XXIII. | Asociación entre aportes de NP y desarrollo de complicaciones. <i>Pág.101</i> |
| Tabla XXIV. | Asociación entre complicaciones. <i>Pág.102</i> |
| Tabla XXV. | Asociación entre datos clínicos y marcadores analíticos nutricionales. <i>Pág.103</i> |
| Tabla XXVI. | Asociación entre duración prolongada de NP y déficit de Vitamina D. <i>Pág.104</i> |

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Formas y vías de nutrición: enteral y parenteral. *Pág.23*
- Figura 2.** Bomba y sistema de infusión. *Pág.24*
- Figura 3.** Localización de accesos vasculares. *Pág.25*
- Figura 4.** Tipos de catéteres. *Pág.29*
- Figura 5.** Fotos de catéteres desplazados. *Pág.34*
- Figura 6.** Histología de enfermedad hepática asociada a NP. *Pág.46*
- Figura 7.** Técnicas quirúrgicas más frecuentes en el trasplante intestinal. *Pág.68*
- Figura 8.** Distribución geográfica de 102 de los 104 pacientes. *Pág.73*
- Figura 9.** Ejemplos de catéteres desplazados. *Pág.87*

ABREVIATURAS UTILIZADAS

NP: Nutrición parenteral.
NPD: Nutrición parenteral domiciliaria.
SIC: Síndrome de intestino corto.
NEC: Enteritis necrotizante.
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
Kcal/g: kilocalorías por gramo.
LCT: Triglicéridos de cadena larga.
MCT: Triglicéridos de cadena media.
Mg: miligramos.
UI: unidades.
µg: microgramos.
CVC: Catéter venoso central.
Mosm/l: miliosmoles por litro.
PICC: Catéter central de acceso periférico.
Ufc: Unidades formadoras de colonias.
fL: Fentolitros.
RPB: Proteína transportadora del retinol.
PTHi: Paratohormona intacta.
T4L: Tiroxina libre.
GOT/AST: Aspartatotransaminasa.
GPT/ALT: Alaninatransaminasa.
GGT: G- glutamiltransferasa.
NE: Nutrición enteral.
SIC: Síndrome de intestino corto.
NEDC: Nutrición enteral a débito continuo.
IMC: Índice de masa corporal.
DS: Desviación estándar.
P1: Percentil de peso al inicio del seguimiento.

RESUMEN TESIS DOCTORAL:

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FRACASO INTESTINAL PROLONGADO SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

Generalidades

La nutrición parenteral (NP) permite el aporte de nutrientes por vía intravenosa, imprescindible para nutrir a los pacientes con fracaso intestinal, que suelen necesitarlo durante periodos prolongados.

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) permite a estos pacientes mejorar su calidad de vida al volver a su entorno familiar y social, además de disminuir los costes sanitarios, pero es una técnica compleja y requiere un equipo de soporte nutricional experimentado.

En España, al igual que en el resto de Europa, la tasa de prevalencia de la NPD es baja, y no existen unidades de referencia. Existe una Unidad de Rehabilitación intestinal en el Hospital Universitario La Paz, donde se deriva para su seguimiento a un gran número de pacientes con fracaso intestinal del territorio español.

Objetivos

El objetivo principal fue analizar y describir las características y la evolución clínica de los pacientes incluidos en el programa de NPD de una unidad de rehabilitación intestinal de referencia, así como las particularidades de la NP utilizada. Como objetivo secundario se analizó la posible asociación entre determinados factores de riesgo y el desarrollo de complicaciones.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en el estudio los 104 pacientes pediátricos con fracaso intestinal que formaban parte del programa de NPD del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil Universitario de La Paz en Madrid, desde el inicio del programa (1999) hasta el año 2013. Dicho estudio se efectuó mediante el análisis descriptivo y retrospectivo de datos recogidos de las historias clínicas de los pacientes, excluyéndose aquellos de los que no se disponía la historia clínica completa (patología de base,

características del tipo de NP utilizada, complicaciones, evolución clínica, necesidad de hospitalización y análisis nutricional).

Resultados

Se estudiaron 101 pacientes (62% varones) con fracaso intestinal procedentes la mayoría de todo el territorio español, entre el mes de vida y los 17 años de edad. La patología de base más frecuente fue el SIC (76%), seguido de la pseudoobstrucción intestinal crónica (10%), con debut habitualmente neonatal (86%).

La NP se inició habitualmente en ese momento, y se mantuvo durante una media de tres años. En nuestra serie el inicio precoz de la NP se relaciona con más riesgo de desarrollar hepatopatía. La pauta de administración de la NP fue cíclica en el 93%, aportando de media entre 50 y 70 Kcal/kg/día [55% en forma de hidratos de carbono, 30% lípidos (las soluciones más utilizadas fueron las enriquecidas con aceites de pescado- Omega 3) y 15% proteínas]. El 98% de los pacientes asociaban NE, la mayoría de forma fraccionada (67%). La NP se administró a través de CVCs (cuatro CVCs por paciente de media), la mayoría tunelizados (tres por paciente de media).

El peso y la talla estaban por debajo de lo normal tanto al inicio como al final del periodo de seguimiento, no así los parámetros nutricionales bioquímicos analizados (albúmina, prealbúmina, RBP, vitaminas liposolubles, cobre y zinc), que se encontraron con más frecuencia en rango normal.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la NP y a la utilización de CVCs fueron las infecciosas (90%), seguidas de las hepatobiliares (88%). Dentro de estas, alteraciones leves como la hipertransaminasemia fueron las más frecuentes. Las complicaciones infecciosas fueron también la causa más frecuente de ingreso hospitalario (60% de los pacientes, con una media de dos ingresos por paciente). En nuestra serie los pacientes con SIC tienen más riesgo de desarrollar hepatopatía que los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica, y en estos últimos el riesgo de sepsis tiende a ser mayor.

Las complicaciones mecánicas se dieron en el 52%, siendo la extravasación la más común, y la principal causa de recambio del catéter. Dentro de las complicaciones hematológicas (80%), la anemia de los procesos crónicos fue la alteración principal.

Al final del periodo de estudio, el 45% de los pacientes recibieron algún tipo de trasplante intestinal, con una media de cuatro años y medio de edad, el 24% de los pacientes estaban autónomos y el 24 % seguían con NP.

La supervivencia global de los pacientes fue del 77%, tendiendo a ser menor en los pacientes con SIC.

Conclusiones

La NPD constituye la primera opción terapéutica en los pacientes con fracaso intestinal. Las complicaciones infecciosas y hepatobiliares son, sucesivamente, las más frecuentes y graves, por lo que es fundamental adoptar medidas para prevenirlas. Dado su complejidad, el manejo debe ser centralizado en unidades de referencia.

I. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

La nutrición parenteral (NP) es la técnica de nutrición artificial que permite el aporte de nutrientes por vía intravenosa a través de catéteres específicos. Los distintos nutrientes necesarios para el mantenimiento y desarrollo del individuo pasan directamente a la sangre, sin la intervención de los procesos habituales de digestión y absorción intestinal. Esto es clave en determinados pacientes, como enfermos críticos, postquirúrgicos o grandes prematuros, y es la única forma posible de alimentación en los pacientes con fracaso intestinal, en los cuales constituye el tratamiento de elección, que requerirán de por vida o durante largos periodos.

La NP domiciliaria (NPD) es un programa que permite realizar este tipo de soporte nutricional en el domicilio del paciente, lo cual posibilita su rehabilitación social al devolverle a su medio. Es un tratamiento caro y complejo, pero mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y disminuye los costes sanitarios a medio-largo plazo. En los pacientes en edad pediátrica esto es de especial relevancia dado sus características específicas; no solo busca alcanzar un correcto estado nutricional, sino también alcanzar un buen crecimiento y desarrollo integral del individuo.

1.1. Marco histórico

La nutrición parenteral comenzó a utilizarse en 1960 como parte del tratamiento médico de los pacientes cuyo tracto gastrointestinal era incapaz de mantener un estado normal de hidratación y nutrición. Empezaron a manejarse así los pacientes con complicaciones derivadas de patología quirúrgica y enfermedad inflamatoria intestinal, lo que les permitía una nutrición adecuada para ganar peso y facilitar la curación de las heridas.

Con los años se fue extendiendo su uso incluso fuera del ámbito hospitalario, publicándose entre 1970 y 1980 los primeros casos en Europa y el Norte de América de niños afectos de síndrome de intestino corto en tratamiento con nutrición parenteral prolongada en su domicilio. ⁽¹⁾

Algunos pacientes requerían nutrición parenteral por periodos inferiores a seis meses, sirviéndose de esta ayuda transitoriamente hasta que se resolvía su disfunción intestinal. En los primeros años del programa no existían empresas que proporcionasen este tipo de nutrición a domicilio, y los pacientes tenían que ser entrenados en el hospital durante dos o tres semanas para aprender a manejar por ellos mismos catéteres, bombas de infusión y preparación de las mezclas de los componentes. Posteriormente aparecieron empresas que se encargaron de preparar las soluciones y de enviarlas al domicilio de los pacientes, y se desarrollaron servicios que permitían acortar el periodo de entrenamiento hospitalario al completar la formación en su domicilio. ⁽²⁾

De esta forma, la necesidad de nutrición parenteral prolongada por sí misma, siempre que el paciente esté por lo demás estable, ha dejado de ser una justificación de ingreso hospitalario. Con el desarrollo de la industria de soporte nutricional y la extensión de los servicios al ámbito extrahospitalario, la nutrición parenteral domiciliaria se ha convertido en una opción muy práctica para el paciente que precise nutrición parenteral de forma prolongada.

A lo largo de los últimos veinte años ha habido importantes avances en esta área en términos de eficacia, eficiencia y seguridad, junto con mejoras importantes en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias, lo cual ha conducido a una ampliación en el número de indicaciones de la NPD en niños y una mayor duración de estos programas. ⁽³⁾

A pesar de que su organización y adecuada supervisión es complicada en algunos aspectos, su uso se ha extendido rápidamente por sus importantes beneficios sociales y económicos.

2. Indicaciones y beneficios de la NP

La nutrición parenteral está indicada en todo niño, malnutrido o con riesgo de desnutrición, que no es capaz de obtener los aportes nutricionales suficientes para mantener su salud y/o crecimiento por vía oral o enteral, debido a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica ⁽⁴⁾. Constituye la primera opción terapéutica en estas ocasiones ⁽⁵⁾. Está indicada cuando esta situación se prolonga más allá de cinco o siete días, o antes si el paciente se encuentra malnutrido. ⁽⁶⁾

2.1. Indicaciones digestivas

La mayor parte de las veces las indicaciones obedecen a alguna patología digestiva (80%), y dentro de estas la patología intestinal más frecuente es el síndrome de intestino corto (SIC), especialmente el de origen neonatal (30-50%) ^(1,7,8), secundario a enteritis necrotizante (NEC), gastrosquisis, atresia o vólvulo intestinal. Este va seguido de alteraciones en la motilidad intestinal, los síndromes de malabsorción graves (diarrea intratable por atrofia de *microvilli*, displasia intestinal o enteropatía autoinmune) y la enfermedad inflamatoria intestinal (especialmente la enfermedad de Crohn).

2.2. Indicaciones extradigestivas

Dentro de las indicaciones extradigestivas (20%), las más frecuentes son las relacionadas con la patología tumoral (enfermedad de injerto contra huésped, enteritis postradiación o quimioterapia) y las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. En ellas habitualmente la necesidad de NP es por periodos más cortos de tiempo. ^(3,9)

Tabla I. Indicaciones de la NP.

Patología digestiva

- *Patologías neonatales (congénitas o adquiridas):* resecciones intestinales, NEC, malrotación, vólvulo, atresia intestinal, íleo meconial, alteraciones de la pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele), enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa.
- *Malabsorción intestinal:* síndrome de intestino corto secundario a resecciones intestinales amplias, enterostomía proximal, diarrea grave rebelde (displasia intestinal, enfermedad por inclusión de microvilli...), pseudo-obstrucción crónica idiopática, fístula enterocutánea, algunas inmunodeficiencias, enteritis postradiación, EII (Enfermedad de Crohn grave o poliintervenido), etc.
- *Alteraciones de la motilidad intestinal:* pseudoobstrucción crónica idiopática, peritonitis plástica, enteritis postradiación.
- *Otros:* Necesidad de reposo digestivo, isquemia intestinal, sangrado intestinal, vasculitis con afectación digestiva, pancreatitis aguda grave, mucositis o enteritis postquimioterapia graves, etc.

Patología extradigestiva (20%)

- Todo paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a cualquier patología.

Grandes cirugías, trasplante de órganos, insuficiencia renal o hepática graves, hipercatabolismo (politraumatismo, sepsis, grandes quemados, inestabilidad hemodinámica, caquexia cardíaca...)
- Recién nacidos prematuros.
- Errores innatos del metabolismo (en el debut o descompensaciones).
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

Este soporte nutricional debe mantenerse hasta la recuperación y adaptación intestinal suficientes para mantener una adecuada transición a la nutrición enteral (es decir, cuando aproximadamente dos terceras partes de los requerimientos nutricionales estimados sean aportados vía enteral), lo cual se consigue en periodos variables de tiempo ⁽⁶⁾. En determinadas patologías la nutrición parenteral es necesaria durante largos periodos o de por vida, y cuando aparecen ciertas complicaciones derivadas de este tratamiento, puede estar indicado como alternativa el trasplante intestinal.

Los niños con alguna patología que implique, o se prevea que puede implicar, un fracaso intestinal crónico o prolongado (periodo igual o mayor a tres meses) son precisamente los candidatos a ser incluidos dentro del programa de NPD. ⁽¹⁰⁾ Con frecuencia son niños que presentan de base patología de origen digestivo. Para ello, es necesario, además, tener en cuenta otros factores. Entre ellos, es fundamental que el paciente en su conjunto se encuentre clínicamente estable y que sus padres o cuidadores estén dispuestos a asumir la responsabilidad de los cuidados médicos diarios requeridos. Esto implica aspectos tanto técnicos como emocionales, y para ello deberán ser previamente entrenados por personal cualificado.

3. Composición de las soluciones

Aunque existen preparados de NP pediátrica con una composición estándar, que tienen la ventaja de ser muy estables y tener una fecha de caducidad prolongada, la NP es una técnica que en la medida de lo posible debería pautarse de forma modular e individualizada ⁽¹¹⁾. De esta manera se puede ajustar según los requerimientos específicos de agua, glucosa, aminoácidos, grasas, vitaminas, sales minerales y elementos traza, para mantener o alcanzar un adecuado estado nutricional y de salud de cada individuo. Las necesidades varían según la edad, estado nutricional, hidratación y enfermedad de base. ⁽⁴⁾

La combinación de los distintos elementos que componen las soluciones de NP y sus cantidades debe ser tal que la mezcla sea estable y pueda administrarse por el acceso venoso disponible, además de aportar los requerimientos estimados para ese paciente. Por este motivo, la preparación de la NP suele estar centralizada en los servicios de farmacia de cada institución ⁽⁶⁾. Algunos pacientes presentan alteraciones hidroelectrolíticas graves debido a su enfermedad de base que sobrepasan los límites administrables en las soluciones de NP, y requieren de un acceso venoso adicional para corregirlas.

El cálculo de la composición de las soluciones de la NP depende de si va a cubrir las necesidades del paciente de forma total o parcial, de la vía de administración (central o periférica) y de la duración prevista (corto o largo plazo).

En primer lugar, se estiman las necesidades calóricas, proteicas y de agua del individuo, seguido del cálculo de los requerimientos de cada compuesto. ⁽¹¹⁾

- Aminoácidos: se administran en forma de soluciones de L-aminoácidos libres o dipéptidos, y aportan alrededor de 4 kilocalorías por gramo (Kcal/g). Existen varias soluciones de aminoácidos pediátricas adaptadas a las diferentes edades, que contienen mezclas con distintas proporciones de aminoácidos esenciales y no esenciales. Debido a la inmadurez de sus sistemas enzimáticos, en el recién nacido y el lactante deben usarse soluciones específicas que contengan además aminoácidos considerados semiesenciales o esenciales para este grupo de edad

(aparte de los ocho aminoácidos esenciales y de la histidina, contienen cisteína, tirosina y taurina). Se desconoce con exactitud cuándo se alcanzan los niveles de metabolización del adulto, y tampoco hay estudios sobre la adecuación de las soluciones para niños de mayor edad ni adultos. ^(6, 9)

Deben aportar del 12 al 16% del volumen calórico total, y para que puedan utilizarse adecuadamente deben administrarse junto a la energía no proteica (hidratos de carbono y lípidos). Así, por cada gramo de proteínas infundidas (aproximadamente 0,16 gramos de nitrógeno) deben proporcionarse 24-32 calorías de origen no nitrogenado, para conseguir una relación óptima de 150-200:1 (calorías no nitrogenadas por cada gramo de nitrógeno).

- Hidratos de carbono: se utilizan exclusivamente soluciones estériles de D-glucosa (dextrosa), que aporta alrededor de 4 Kcal/g. En el mercado español existen concentraciones del 5 al 70%. El aporte de glucosa debe constituir el 50-60% del volumen calórico total.
- Lípidos: las emulsiones lipídicas están compuestas por triglicéridos de distinta procedencia (aceite de soja, oliva, coco, pescado), emulgentes, coemulgentes, isotonzantes y estabilizantes, que aportan, de media, alrededor de 10 Kcal/g. Este importante aporte calórico ha permitido suministrar las necesidades energéticas del paciente pediátrico, sin las complicaciones asociadas que implicaría un aporte excesivo de hidratos de carbono. Por otra parte, son una fuente fundamental de ácidos grasos esenciales, entre ellos el los del tipo omega 6 y omega 3, claves en múltiples vías citoquímicas. ⁽¹²⁾

Se recomienda que el aporte de lípidos constituya del 25-30% del volumen calórico total administrado. En algunas circunstancias hay que reducir el aporte total de lípidos, con cuidado de mantener un mínimo (1 ó 2%) ⁽¹³⁾ para garantizar el aporte necesario de ácidos grasos esenciales y evitar retraso en el crecimiento: infecciones graves (disminución de la lipoproteinlipasa), hiperbilirrubinemia neonatal (riesgo de kernicterus), colestasis, trombocitopenia, insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares.

También es importante no excederse en sus aportes, ya que el exceso de lípidos puede producir esteatosis hepática, colestasis, hiperlipidemia y trombocitopenia. (14)

Existen distintas emulsiones disponibles, cada una con una proporción entre los triglicéridos de las diferentes fuentes. Algunas aportan fundamentalmente triglicéridos de cadena larga (LCT) (emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja) y otras en cambio una mezcla de LCT y triglicéridos de cadena media (MCT) (emulsiones basadas en aceite de oliva y de pescado). Se ha visto que, entre otros factores, la composición de las emulsiones lipídicas utilizadas también puede influir en el desarrollo de complicaciones hepatobiliares asociadas a la NP. (13,15)

Estudios realizados *in vitro* y en animales sugieren que grandes cantidades de ácidos grasos omega 6 conducen a una producción aumentada de citocinas y productos proinflamatorios, además de impedir la secreción de bilis (16). Por este motivo parece que las soluciones ricas en LCT (las derivadas de aceite de soja: ricas en omega 6 y en fitoesteroles hepatotóxicos, y pobres en omega 3) causan mayor infiltración grasa en el hígado (10), y se han relacionado con el desarrollo de las complicaciones hepatobiliares asociadas a la NP. (13,17)

Por el contrario, las emulsiones lipídicas que contienen aceites ricos en ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado o de oliva), que están implicados en cascadas bioquímicas donde se producen citocinas antiinflamatorias, tienen efecto antioxidante y hepatoprotector (13,17) y parece que mejoran la función hepática y pancreática (18). Existen estudios publicados de casos tratados con emulsiones lipídicas basadas únicamente en aceites de pescado (Omegaven, fabricado en Estados Unidos), o con emulsiones que contienen aceites de pescado entre otros aceites (SMOFlipid), con resultados alentadores. En estos estudios se describen casos de reversión más frecuente y rápida de colestasis, menor incidencia de hipertrigliceridemia y coagulopatía, sin desarrollo de déficit de ácidos grasos esenciales o retraso en el crecimiento. (19,20, 21)

En cualquier caso, los datos disponibles hasta el momento no son suficientes para establecer como preferente una u otra clase de emulsión lipídica, y las basadas exclusivamente en aceites de pescado deben restringirse a uso

compasivo únicamente en centros especializados para determinados pacientes. (13, 22)

Los lípidos pueden administrarse separados del resto de nutrientes o perfundidos en una mezcla con aminoácidos y dextrosa. Independientemente que sea en la misma bolsa o en otra aparte, es importante la administración conjunta de grasas e hidratos de carbono en la NP porque es más fisiológico, previene la esteatosis hepática, es menos hiperglucemiante, mejora el funcionamiento del sistema inmunológico y promueve el crecimiento de la masa corporal.

Tabla II. *Algunas emulsiones lipídicas pediátricas disponibles en España.* ⁽¹⁰⁾

| <i>Composición</i> | <i>Unidades</i> | <i>Intralipid</i> | | <i>Lipofundina</i> | | <i>Clinoleic</i> | <i>Smoflipid</i> | <i>Lipoplus</i> |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------|------------|--------------------|------------|------------------|------------------|-----------------|
| <i>1000 ml</i> | | <i>10%</i> | <i>20%</i> | <i>10%</i> | <i>20%</i> | <i>20%</i> | <i>20%</i> | <i>20%</i> |
| Aceite soja (LCT) (Omega 6) | g | 100 | 200 | 50 | 100 | 40 | 60 | 100 |
| Aceite coco (MCT) | g | - | - | 50 | 100 | - | 60 | 80 |
| Aceite pescado (Omega 3) | g | - | - | - | - | - | 30 | 20 |
| Aceite oliva (Omega 9) | g | - | - | - | - | 160 | 50 | - |

- Electrolitos y minerales: su administración es indispensable para mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico. En las soluciones se incluye sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), calcio (Ca), fósforo (P) y magnesio (Mg). Las cantidades de calcio y fósforo están limitadas por su solubilidad, y para conseguir una buena retención fosfocálcica se recomienda una relación Ca:P molar de 1'1-1'3:1. El uso de glicerolfosfato ha demostrado ser eficaz y seguro para prevenir los problemas de precipitación ⁽²³⁾. Cuando es preciso administrar bicarbonato suele hacerse en forma de acetato para disminuir el riesgo de precipitación de la mezcla.

- Vitaminas: existen multivitamínicos intravenosos tanto de vitaminas hidrosolubles como liposolubles diseñados para pacientes pediátricos por sus necesidades específicas ⁽⁶⁾. Se administran según dosis recomendadas.

Tabla III.

Composición de soluciones multivitamínicas comercializadas en España.

Presentación de Soluvit® (vit. hidrosolubles) y Vitalipid Infantil® (vit. Liposolubles): ampollas de 10 ml. ⁽¹⁰⁾

| Vitaminas | Soluvit® + Vitalipid Infantil® Niños de 1 Kg: 1ml + 1ml | Soluvit® + Vitalipid Infantil® Niños > 10 Kg: 10ml + 10ml |
|-------------------------------|--|---|
| Vit C (mg) | 10 | 100 |
| Vit A (UI) | 230 | 2300 |
| Vit D3 (UI) | 40 | 400 |
| Vit B1 (mg) | 0'25 | 0'5 |
| Vit B2 (mg) | 0'36 | 3'6 |
| Vit B6 (mg) | 0'4 | 4 |
| Niacinamida (mg) | 4 | 40 |
| Dexpantotenol pantotenil (mg) | 1'5 | 15 |
| Vit E (UI = mg) | 0'64 | 6'4 |
| Vit K1 (mg) | 20 | 200 |
| Fólico (µg) | 40 | 400 |
| Biotina (µg) | 6 | 60 |
| Vit B12 (µg) | 0'5 | 5 |
| Niacina (mg) | 4 | 40 |

- Elementos traza: existen soluciones de oligoelementos intravenosos específicas para pacientes pediátricos. Habitualmente se administra cobre, yodo, flúor, selenio, zinc, manganeso para evitar deficiencias. Hay que evitar el exceso de manganeso en las soluciones, así como vigilar la contaminación de las soluciones con otros componentes como el aluminio, que pueden producir toxicidad a largo plazo ⁽⁹⁾. En algunos pacientes, como los prematuros o pacientes con pérdidas aumentadas por diarrea o cirugías, las necesidades de zinc son mayores y puede añadirse de forma adicional. La adición de hierro es controvertida.

Tabla IV.

Ejemplo de soluciones de elementos traza utilizadas en España.

| Composición / ml | <i>Peditrace</i>® /ml <i>Niños <15Kg: 1 ml/kg</i> <i>Niños >15Kg: 15 ml</i> | <i>OligoZinc</i>® /ml <i>Dosificación:</i> <i>1 mg Zn /ml</i> |
|------------------|--|--|
| Cobre | 20 µg | - |
| Manganeso | 1 µg | - |
| Yodo | 1 µg | - |
| Flúor | 57 µg | - |
| Selenio | 2 µg | - |
| Zinc | 250 µg | 1000 µg |

4. Preparación y mezcla de las soluciones

Los servicios de farmacia de los hospitales son los que preferiblemente deben llevar a cabo la preparación de las soluciones de NP, bajo condiciones de estricta asepsia en cabinas de flujo laminar horizontal. Controlan que la mezcla de los distintos componentes sea adecuada, compatible y estable. Para ello, es fundamental el orden en el que añaden los distintos elementos (comenzando siempre por los aminoácidos) y vigilar la concentración final de cada uno de ellos. ⁽⁶⁾

La precipitación de calcio – fosfato es el principal problema de la compatibilidad de las mezclas de NP, especialmente en la población pediátrica, donde los requerimientos son mayores ^(24, 25). Para ayudar a solventar este problema, las sales de calcio-fosfato que se utilizan como primera elección son las orgánicas (glicerofosfato sódico y gluconato cálcico), que son seguras y precipitan menos. ⁽²⁶⁾

Siempre que la estabilidad de la emulsión lo permita, la mejor forma de administración es “todo en uno”, ya que de esta manera se requiere menos gasto en personal y material, y es menor el riesgo de colonización por gérmenes que administrando los lípidos por separado ⁽²⁷⁾. Esto se conoce como mezclas ternarias, e incluyen aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Es recomendable utilizar bolsas multicapa y bolsas exteriores de fotoprotección para evitar la degradación de vitaminas (especialmente vitaminas A y E) y la producción de sustancias deletéreas como los peróxidos. Si la solución no se va a administrar inmediatamente, debe almacenarse en frío en nevera oscura. ^(6, 28)

Cada bolsa debe ir perfectamente identificada con los datos del paciente y su composición especificada con detalle, así como cualquier dato importante para su administración. En la actualidad, existe un servicio de abastecimiento proporcionado por la industria que permite la composición individualizada (aunque no con todas las soluciones existentes en el mercado) y su reparto a domicilio, lo cual es de gran ventaja. ⁽⁹⁾

La adición de fármacos a las mezclas de NP o su administración simultánea por la misma vía en “Y” debe evitarse siempre que sea posible, ya que puede desestabilizar la composición de la mezcla, degradarse o inactivarse.

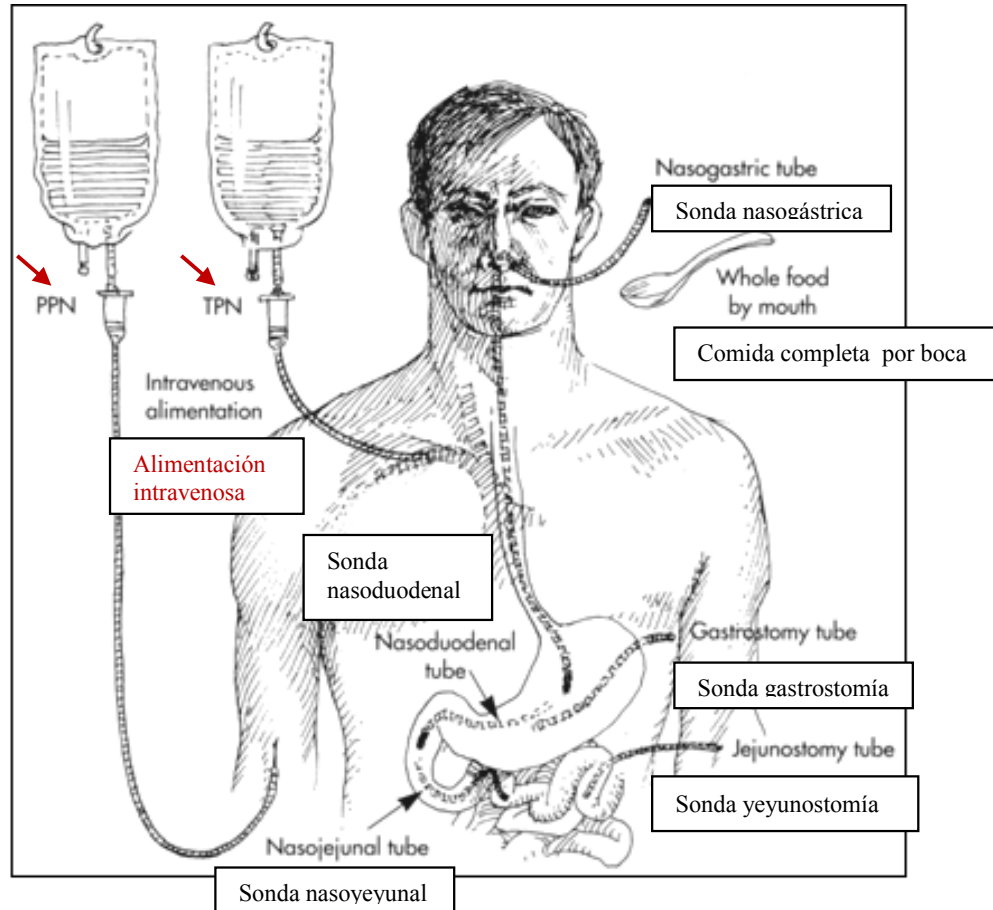
En el caso de que sea imprescindible, sólo pueden administrarse en “Y” aquellos fármacos de los que existan estudios de compatibilidad ⁽²⁹⁾. En ese caso hay que tener presente que la mayoría tienen como limitación la extrapolación de los resultados, ya que la composición de las soluciones del estudio probablemente sean distintas a las nuestras ⁽¹⁰⁾. Es posible añadir heparina e insulina si se necesita, pero es mejor infundirla de forma independiente para poder ajustarla según las necesidades.

5. Administración de las soluciones

Figura 1. *Formas y vías de nutrición: enteral y parenteral.*

Imagen obtenida de internet con la referencia smilejudith.blogspot.com . (23.10.2014)

PPN: NP periférica. TPN: NP total



5.1. Dispositivos y métodos de infusión

Como ya se ha mencionado, las bolsas contenedoras deberían ser preferiblemente multicapa y con sobrebolsa fotoprotectora (para disminuir las posibilidades de oxidación por el paso de luz), y los sistemas de infusión opacos, para proteger de la luz tanto la bolsa como el sistema de administración durante la infusión (para evitar los fenómenos de peroxidación por sobreexposición de lípidos y vitaminas a la luz) ^(28, 30). Los dispositivos protectores del tipo de válvulas sin aguja ayudan en la manipulación del sistema y evitan los pinchazos accidentales.

Los filtros impiden la entrada de aire y partículas en el torrente circulatorio, y es recomendable su utilización siempre que sea posible, especialmente en neonatos y pacientes con NP prolongada. Existen sistemas de administración que tienen incorporado el filtro, de $1'2\text{ }\mu\text{m}$ si la NP contiene lípidos y de $0'22\text{ }\mu\text{m}$ si no los lleva. ⁽⁶⁾



Figura 2. Bomba y sistema de infusión.

Imagen obtenida de www.eccpn.aibarra.org (23.10.2014)

Las bombas volumétricas de infusión garantizan precisión en la velocidad del flujo, tienen alarmas (especialmente de oclusión) y posibilidad de autonomía sin conexión a la red eléctrica. La infusión puede ser continua, a lo largo de 24 horas, o intermitente en periodos más cortos de tiempo, lo que se conoce como cíclica, generalmente entre ocho y 18 horas, según las necesidades y la tolerancia del paciente.

La administración cíclica es habitual en pacientes con tratamientos de larga duración o en el domicilio, y se suele administrar por la noche, lo cual les permite mayor autonomía y actividad durante el día. Esta forma de administración además tiene importantes ventajas metabólicas, porque al disminuir el grado de hiperinsulinemia reduce la infiltración grasa del hígado al movilizar mejor las reservas grasas del paciente. ^(10, 31, 32)

5. 2. Vías de acceso

Según los requerimientos y el tiempo estimado de necesidad de NP del paciente podemos precisar de dos tipos de accesos vasculares: centrales o periféricos.

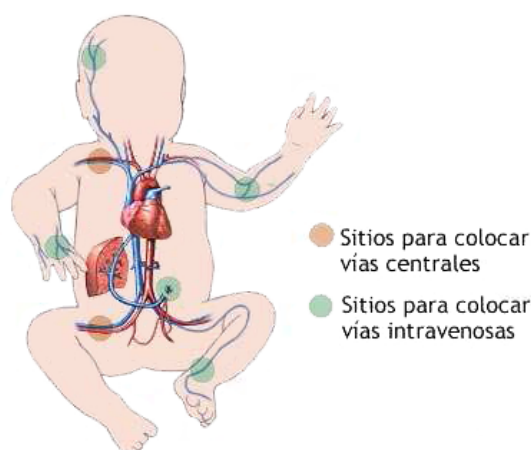


Figura 3. Localización de accesos vasculares.

Imagen obtenida de holadoctor.com (23.10.2014)

Los catéteres venosos centrales (CVC) permiten la administración de soluciones de NP con mayor osmolaridad (es decir, mayor capacidad de aporte de nutrientes) y son de mayor duración, por lo que se utilizan preferiblemente en pacientes con NP prolongada y NPD. ⁽³³⁾

Son vías que se insertan percutáneamente o mediante disección quirúrgica a través de distintos accesos (yugular interna o externa, subclavia, femoral, safena, iliaca o umbilical) para situar la punta del catéter en la vena cava superior, cava inferior o próximo a la entrada de la aurícula derecha, con el objetivo de intentar minimizar los episodios de trombosis o malfuncionamiento ^(34, 35, 36). Son de elección las que drenan en el territorio de la vena cava superior (subclavia, yugular interna y externa, especialmente derechas), seguido de la femoral, por mayor comodidad en su manipulación. La localización del catéter habitualmente debe ser confirmada radiológicamente.

Existen varios tipos de CVC, seleccionándose uno u otro según la edad, accesibilidad y objetivo de cada caso ⁽³⁷⁾. Dentro de cada tipo, debe utilizarse el de menor diámetro posible para minimizar el riesgo de lesión de la vena. ⁽⁶⁾

Tabla V. *Características de accesos vasculares.*

| <i>Accesos periféricos</i> | <i>Accesos centrales</i> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Soluciones de NP < 600- 900 mosm/l. • Corta duración. • Riesgo de flebitis y de pérdida de vía. • Tipos: acceso venoso menor (subcutáneo) en extremidades o cefálico (epicraneal). • Dispositivos: cortos. <p>Los más utilizados son los del tipo “Abbocath”, de tamaño variable (18-24G) según el paciente.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Soluciones de NP hasta 1300 mosm/l. • De corta duración: subclavia, yugular y femoral. • De larga duración (>3-4 semanas) o para NPD ⁽³³⁾: <ol style="list-style-type: none"> 1. Catéteres tunelizados de una a tres luces, con trayecto y dispositivo de fijación subcutáneo: tipo “Broviac” o “Hickman”. Distinto diámetro según la edad y peso del paciente. 2. Reservorio subcutáneo o implantado, tipo “Port-a-cath”. 3. Catéteres centrales de acceso periférico (PICC) de una a tres luces, distinto diámetro y longitud, según la edad y peso del paciente. |

La colocación de los CVC se debe realizar mediante una técnica estéril: campo quirúrgico con paños estériles, bata y guantes estériles, mascarilla y gorro ⁽³⁸⁾. La infección de las vías se debe con frecuencia a manipulaciones con técnicas no estériles, por lo que es fundamental que se realice siempre bajo estrictas normas de asepsia, prestando especial atención al lavado de manos y la utilización de guantes estériles, así como el cuidado en el recambio del apósito o la gasa que recubre la salida del catéter. En niños, es fundamental asegurar la fijación del catéter para evitar desplazamientos o extracciones accidentales. ^(33, 39)

El acceso más conveniente en pacientes con NP prolongada o pacientes con NPD es un CVC tunelizado de una sola luz (tipo “Hickman” o Broviac”), que permite tener la vía sellada (habitualmente con heparina) mientras no se administra la NP, lo

cual disminuye su manipulación y las posibilidades de contaminación o desplazamiento. ⁽⁶⁾

En los pacientes portadores de un catéter con reservorio (pacientes que requieren tratamientos endovenosos prolongados: oncológicos, hemofílicos...), éste se puede aprovechar para administrar la NP, pero no es lo ideal, ya que la punción del reservorio a través de la piel es una técnica más difícil y dolorosa. Además, el riesgo de infección es mayor si se deja la aguja insertada, ya que la vía queda permanentemente abierta. ⁽⁹⁾

Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) constituyen otra vía de acceso importante en muchos casos, especialmente en el paciente crítico en la unidad de cuidados intensivos. Se inserta y canaliza a través de una vena periférica del brazo (braquial o basílica) utilizando la ultrasonografía como guía, por lo que su colocación es más fácil, segura y son menores las posibilidades de malposición primaria. Por este motivo, puede estar especialmente indicada en pacientes con trombopenia o coagulopatía, donde el riesgo hemorrágico después del procedimiento es mayor, y en pacientes traqueostomizados o con alguna alteración anatómica importante en el tórax o el cuello. Un problema importante en el empleo de este tipo de vías en la población pediátrica es que no pueden insertarse si las venas periféricas del brazo son de pequeño diámetro (menor a tres o cuatro milímetros), con lo cual no podría utilizarse en lactantes o niños pequeños. ⁽⁴⁰⁾

Por otra parte, son vías que suelen utilizarse con más frecuencia cuando se prevé un tiempo medio de utilización y las infecciones son más frecuentes que en los catéteres tunelizados, por lo que tampoco son los idóneos para pacientes con NP prolongada. ⁽⁴¹⁾

Como se detallará más adelante, los niños que requieren accesos venosos centrales durante largos periodos desarrollan con frecuencia episodios de trombosis, desplazamientos o infecciones de los mismos.

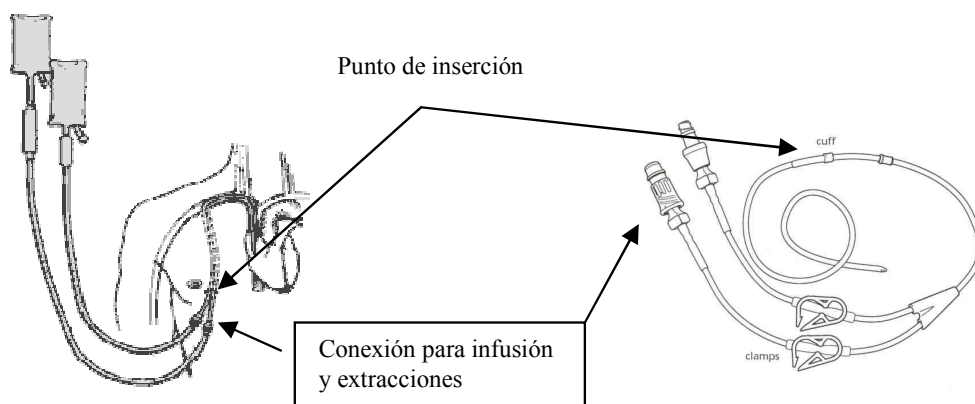
Ocurre en primer lugar en las venas más utilizadas (yugulares internas y externas, subclavias, safenas, femorales) y finalmente en las venas cava superior e inferior, lo que puede suponer no tener ningún acceso venoso disponible para

administrar la NP. En los pacientes cardiopatas el riesgo es mayor, ya que en ellos es necesario preservar sin utilizar alguno de estos accesos para la realización de una posible cirugía cardiaca futura.

En esta situación, tradicionalmente se planteaba la necesidad de realizar una toracotomía para acceder directamente a la aurícula derecha. El acceso percutáneo a la vena cava inferior mediante catéteres tunelizados tipo Broviac o Hickman vía transhepática es una alternativa factible en la actualidad, más sencilla y menos cruenta ⁽⁴²⁾. La primera vez que se describió este tipo de acceso en un paciente pediátrico fue en 1990, durante un procedimiento quirúrgico ⁽⁴³⁾. Desde entonces, esta técnica la han utilizado con más frecuencia cirujanos y cardiólogos pediátricos para procedimientos cardiacos ⁽⁴⁴⁾. La tasa global descrita de complicaciones asociadas a la utilización de catéteres transhepáticos es menor al 5%, similar a la descrita en las vías de acceso convencionales, pero es un dato a considerar con cautela dado el pequeño número de casos descritos en la literatura. ^(42, 45, 46)

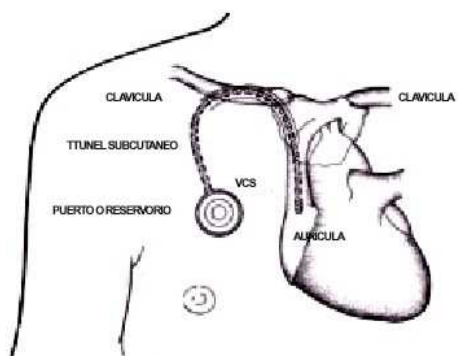
Cada hospital debe tener estas técnicas convenientemente protocolizadas, y un buen entrenamiento de todo el personal que vaya a manipular las vías (tanto familiares como personal sanitario). ^(33, 39)

Figura 4. Tipos de catéteres

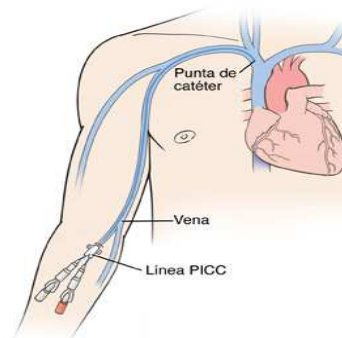


Catéter tunelizado 2 luces

Imágenes obtenidas de sabinekohlbauer.beepworld.de y surgery.med.umich.edu respectivamente (23.10.2014)



Reservorio subcutáneo



PICC

Imágenes obtenidas de www.eccpn.aibarra.org y www.fairview.org respectivamente (23.10.2014)

6. Seguimiento

La monitorización de la NP requiere una valoración completa inicial previa a su inicio, en la que se incluya la indicación del tratamiento, el estado nutricional, acceso venoso y analíticas de sangre incluyendo varios parámetros (hemograma, bioquímica completa [glucosa y electrolitos, perfil hepático, lipídico, renal y nutricional]) y gasometría para valorar el equilibrio ácido-base). ^(4,33)

Durante el seguimiento habrá que realizar controles analíticos seriados con mayor o menor frecuencia en función de la situación clínica y de la duración del soporte nutricional. En algunos de estos controles también es importante incluir el estudio de niveles de hormonas (especialmente tiroideas y del metabolismo fosfocálcico), oligoelementos, y de vitaminas liposolubles, ya que pueden verse alterados. Hay que tener en cuenta, que no siempre los niveles séricos de algunos de estos minerales se correlación con sus niveles totales en el organismo.

Debe analizarse la tolerancia del paciente al tratamiento y la detección de posibles complicaciones, así como revisar la forma y técnicas de administración. Se realizarán evaluaciones periódicas del estado nutricional y de los objetivos terapéuticos marcados al inicio del tratamiento ⁽⁴⁷⁾. Es importante monitorizar entre otros parámetros, el tiempo de protrombina y los niveles séricos de triglicéridos, ya que con cierta frecuencia es necesario disminuir la dosis de lípidos para evitar el síndrome de realimentación ⁽⁴⁸⁾. Este síndrome (*refeeding*) puede implicar un conjunto de alteraciones metabólicas en pacientes con desnutrición calórico – proteica en tratamiento con algún soporte nutricional.

7. Complicaciones

Las complicaciones de la NP prolongada son múltiples, y algunas de ellas potencialmente mortales, y pueden producirse tanto a corto como a largo plazo. Por este motivo es fundamental la prevención y el diagnóstico precoz de las mismas, para iniciar su tratamiento específico con la mayor brevedad posible.

Pueden clasificarse en mecánicas, infecciosas, metabólicas y hepatobiliares.

7.1. Mecánicas

Pueden existir complicaciones relacionadas con todo el sistema de infusión, desde la bomba de administración hasta el catéter venoso pasando por el resto del sistema y el filtro. Existen estudios publicados de largas series de casos de pacientes pediátricos donde las complicaciones mecánicas son las más frecuentes, con cifras de hasta el 52% ⁽⁴⁹⁾, superando en estas series a las complicaciones infecciosas y hepatobiliares, por lo que es fundamental tenerlas en cuenta. Las más graves e importantes son las que se producen en el acceso vascular, y pueden ser de varios tipos.

- Complicaciones técnicas relacionadas con la *inserción o malposición del catéter*: neumotórax, arritmias, taponamiento por laceración cardíaca, embolismo aéreo o lesión de un vaso o plexo nervioso.
- *Oclusión total o parcial* ^(6,50): obstrucción parcial o completa que dificulta o impide la extracción de sangre o infusión a su través. Debe sospecharse cuando se observen fugas alrededor del catéter o cuando se active la alarma de presión de la bomba de infusión. Es una complicación frecuente en niños, y con frecuencia, infradiagnosticada. ⁽⁵¹⁾

Puede deberse a la formación de un coágulo (*oclusión trombótica*) en la pared del catéter, en su extremo distal, o en la pared del vaso donde está situado. ⁽⁵²⁾

Algunos factores de riesgo relacionados con su aparición son: malposición del catéter, material y tipo de catéter utilizado, existencia de múltiples luces, inserción traumática, infección del catéter, deshidratación, inmovilidad o estados de hipercoagulabilidad (como la hiperhomocisteinemia). ^(2,29)

La venografía es la técnica diagnóstica tradicional y la más estandarizada, pero se están desarrollando y empezando a utilizar nuevas técnicas, como la ecografía doppler y la angiografía por resonancia magnética. ⁽²⁾

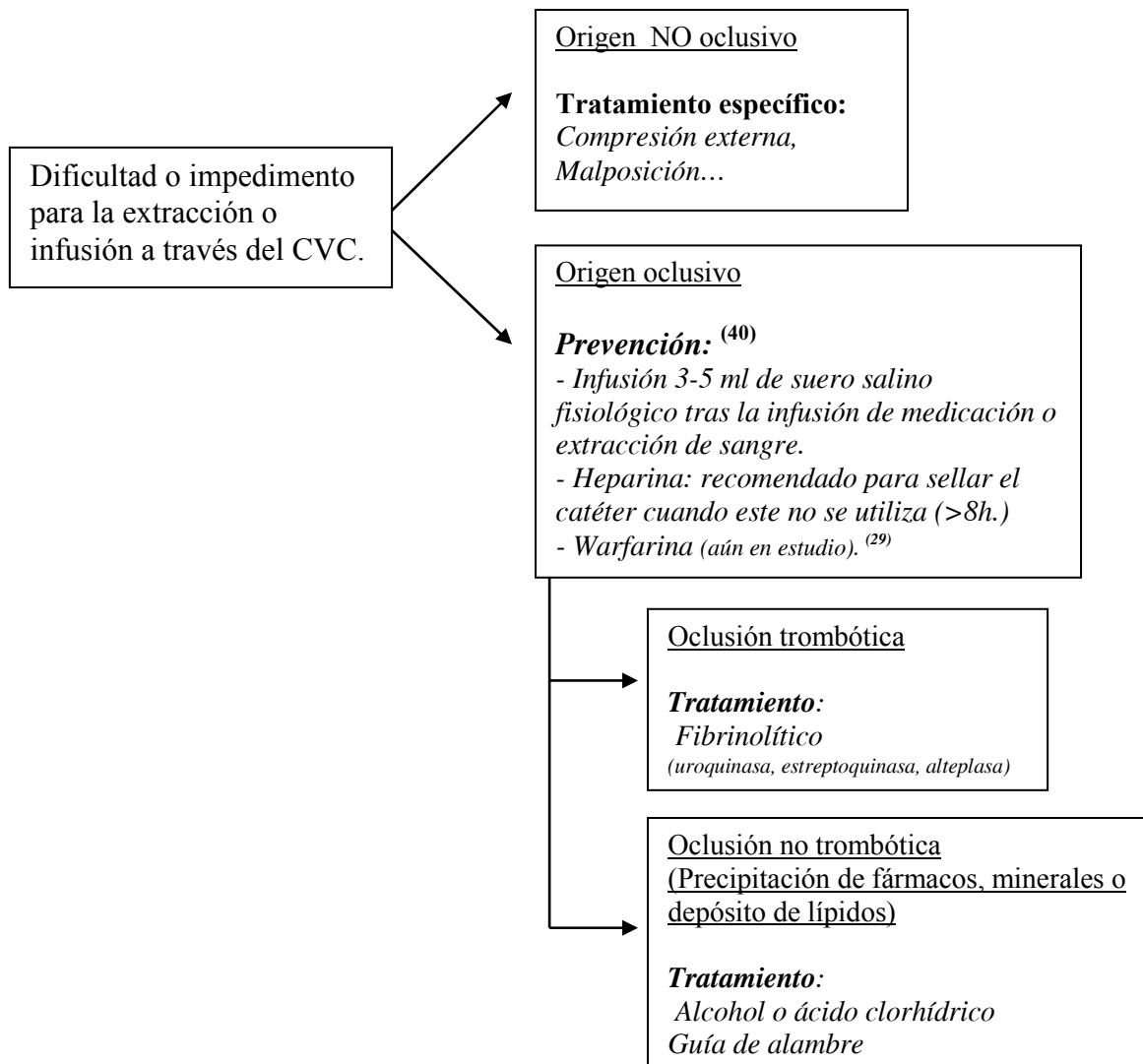
En estos casos pueden utilizarse fibrinolíticos como tratamiento [uroquinasa, estreptoquinasa natural o recombinante, o factor activador del plasminógeno (Alteplasa)] ^(53, 54). Puede intentar prevenirse con la infusión de suero fisiológico tras la administración de fármacos o las extracciones de sangre. Además, se ha sugerido que la utilización de fármacos anticoagulantes en algunos pacientes con NP prolongada, puede reducir la aparición de trombosis y ayudar a preservar los CVC. Algunos estudios publicados muestran incremento significativo en el número de días de duración del CVC en los pacientes con fracaso intestinal y NP prolongada mientras recibían tratamiento con warfarina en comparación con los que no lo recibían. ⁽⁵⁵⁾

No obstante, esta nueva estrategia preventiva requiere nuevos estudios para ampliar su utilización. ⁽²⁹⁾

Antes de iniciar un tratamiento de este tipo, debe descartarse que el origen sea *no trombótico*, debido a precipitados de fármacos, minerales, lípidos, compresión externa del catéter o a malposición del mismo.

Independientemente de la causa, si el problema no se resuelve, puede suponer la pérdida del acceso venoso, con la consecuente dificultad o impedimento en la administración de la NP. ⁽⁵⁶⁾

Algoritmo de actuación ante sospecha de obstrucción del CVC



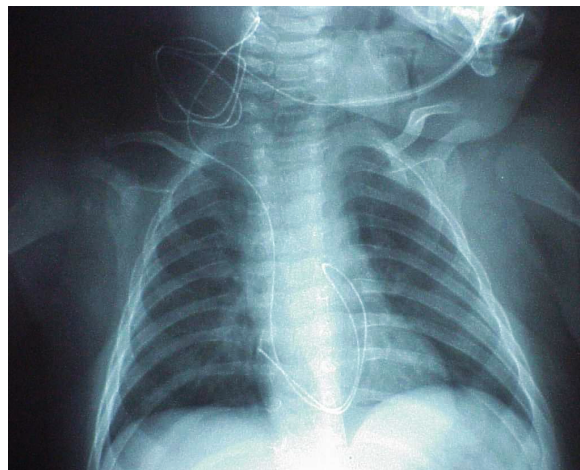
- **Rotura o desplazamiento del catéter:** el catéter puede desplazarse accidental o deliberadamente al tirar de él. Para evitarlo, es preciso asegurarlo bien, adecuando tanto las medidas de recubrimiento del catéter como las vestimentas del niño.

Con el uso prolongado, el catéter puede deteriorarse y presentar orificios o desgarros. Algunos de los CVC de larga duración disponen de *kits* de reparación. ⁽⁵⁷⁾

Figura 5. *Fotos de catéteres desplazados.*



Catéter transhepático desplazado



Catéter yugular anudado en cavidades cardiacas

- *Trombosis venosa* ^(6,9): puede ser asintomática, manifestarse con dolor o edema local en la extremidad afecta, síndrome de vena cava superior, o incluso como un tromboembolismo pulmonar, potencialmente mortal. La trombosis de un vaso se presenta sólo en pacientes con NP de larga duración. Se presenta con más frecuencia cuando existen infecciones de repetición del catéter, cambios frecuentes en su localización, colocación anómala de su extremo distal, extracciones frecuentes o al uso de soluciones hipertónicas. El diagnóstico puede confirmarse mediante ecografía-doppler, ecocardiograma, escáner torácico o venografía. El tratamiento puede realizarse con fármacos trombolíticos o, más frecuentemente, con anticoagulantes, retirando del catéter cuando fracasa el tratamiento médico ⁽⁵⁸⁾. En pacientes de alto riesgo puede ser necesario tratamiento anticoagulante de rutina, con antagonistas de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. ⁽⁵⁹⁾

7.2. Infecciosas

Las infecciones relacionadas con el catéter venoso central (CVC) son una de las complicaciones más frecuentes e importantes, especialmente en niños menores de 2 años. Constituyen la principal causa de ingreso hospitalario, seguido de las complicaciones metabólicas y mecánicas. ⁽⁶⁰⁾

Las infecciones pueden ser localizadas o sistémicas (*sepsis*). Los episodios de sepsis pueden estar relacionados con la vía central o con la translocación bacteriana por el sobrecrecimiento bacteriano. Esto último se da especialmente en niños con patología digestiva, y suele deberse a gérmenes gram negativos ⁽²⁹⁾. La sepsis asociada a CVC es la complicación más frecuentemente asociada en niños con NPD, cuya incidencia varía de 0,5 a 4 por 1000 días de NP según las series publicadas en la literatura. ^(61,62,63) Esto confirma que las infecciones asociadas a CVC son más frecuentes en niños que en adultos, entre los cuales la incidencia estimada en la literatura es de 0,3 a 1,3 por 1000 días de NP ⁽⁶³⁾. En neonatos, la presencia de una vía central y el aporte de NP son dos factores independientes para el desarrollo de sepsis. ⁽⁶⁴⁾

Aunque las causas todavía no son bien conocidas, se sabe que existe relación entre el número de infecciones (especialmente si son repetidas y en edades precoces), la pérdida de vías y la enfermedad hepática asociada a la NP, por lo que estas influyen directamente en el pronóstico y la evolución del paciente ⁽⁶⁵⁾. Según los datos publicados en la literatura, en muchas series de pacientes muchas de estas infecciones ocurren precisamente en los primeros dos años de vida, lo cual puede ser atribuido parcialmente a factores de riesgo específicos relacionados con este grupo de edad. ⁽⁶³⁾

La infección relacionada con la vía central puede proceder de la flora de la piel, de la contaminación del cabezal del catéter, de los sistemas de conexión, de siembras hematógenas a distancia o de la contaminación de la solución infundida. Las dos principales puertas de entrada son el punto de inserción del catéter en la piel (en los catéteres de corta duración) o el cabezal del catéter (en los catéteres permanentes). Para su prevención es fundamental cuidar al máximo las condiciones de asepsia en la técnica de inserción del catéter y en cualquier manipulación. ⁽⁶⁶⁾

En un intento de preservar los catéteres de larga duración, éstos se pueden sellar con etanol, taurolidina o antibióticos (habitualmente vancomicina, cefazolina, ceftazidima, amikacina, ciprofloxacino o gentamicina) ⁽⁶⁷⁾. Esta medida se aplica fundamentalmente en pacientes con múltiples bacteriemias asociadas a catéter a pesar de la optimización de las medidas de prevención estándar ⁽¹⁰⁾. Normalmente se combina concentraciones altas del antibiótico con algún anticoagulante como la heparina, en cantidad suficiente para rellenar la luz del catéter mientras éste no se utiliza. ⁽⁶⁸⁾

Los pacientes portadores de CVC que reciben NP tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones que los pacientes portadores de CVC que no la reciben, por coexistir en estos pacientes otros factores asociados, como la pobre higiene del paciente o las técnicas de manipulación en pacientes con NPD. ^(65, 66, 69)

Los gérmenes más frecuentes, por orden de frecuencia son: *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa negativo), *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus (faecalis, faecium)*. Las infecciones por *Cándida albicans* u otros hongos son menos frecuentes, pero más agresivas ⁽⁶⁾. En otras series figuran los *Staphylococcus epidermidis* en primer lugar, seguido de los *Staphylococcus aureus*. ⁽⁷⁰⁾

Se consideran infecciones localizadas cuando existe algún signo de infección en el punto de inserción del catéter o a lo largo de su recorrido (eritema, inflamación o exudación). Las infecciones cutáneas de la salida del catéter pueden tratarse con antibióticos tópicos, orales o sistémicos, mientras que las del trayecto subcutáneo o las localizadas en el reservorio suelen obligar a su retirada.

Debe sospecharse una infección sistémica (bacteriemia asociada) en un paciente portador de CVC que presente fiebre sin foco aparente en la exploración física, con acidosis metabólica, trombocitopenia o alteraciones en la glucemia. Habitualmente las infecciones por hongos y gérmenes gram-negativos generan más afectación del estado general y mayores alteraciones analíticas que las provocadas por gérmenes gram-positivos. Hay que pensar en ellas especialmente si el sujeto ha presentado infecciones por ese tipo de germen con anterioridad.

Ante esta sospecha, deben recogerse simultáneamente muestras para estudio de hemocultivo de sangre periférica y central (de una o varias de las luces del catéter) y seguidamente comenzar tratamiento con antibioterapia empírica de amplio espectro, según los protocolos de cada centro (habitualmente se asocian dos antibióticos para cubrir microorganismos gram-positivos y negativos, y/o de un antifúngico si se sospecha esta causa). Una vez conocido el resultado del antibiograma del hemocultivo se ajustará la pauta antibiótica si es necesario. Es significativo un recuento superior a 15 unidades formadoras de colonias (ufc)/ ml (técnica semicuantitativa de Maki) o superior a 102 ufc/ml (técnica cuantitativa *sonication*). Se considera colonización del catéter (no infección) los casos de crecimiento de microorganismos sin que existan signos clínicos de infección en el punto de inserción ni signos clínicos de sepsis.

La duración del tratamiento dependerá del germen aislado, pero suele ser en torno a dos semanas. En gérmenes difíciles de erradicar (*S. aureus* u hongos) el tratamiento puede prolongarse durante tres semanas.

Si la evolución clínica o analítica no es adecuada, o el patógeno aislado es de difícil tratamiento con antibióticos, puede ser necesaria la retirada del catéter central. Las principales indicaciones de retirada de CVC de larga duración son: infección fúngica o por *S. aureus* documentada, bacteriemias recurrentes, infecciones polimicrobianas, inestabilidad hemodinámica, persistencia de fiebre o clínica sugestiva de infección más de 48 horas después de haber iniciado el tratamiento antibiótico, infección del reservorio o del trayecto del catéter y aparición de complicaciones infecciosas (tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa...) ^(71,2). En este caso se recomienda cultivar las puntas del catéter central retirado. La reinserción de un nuevo CVC debe posponerse hasta que el paciente se encuentre en tratamiento con la antibioterapia adecuada según antibiograma y con hemocultivos de control negativos.

(10)

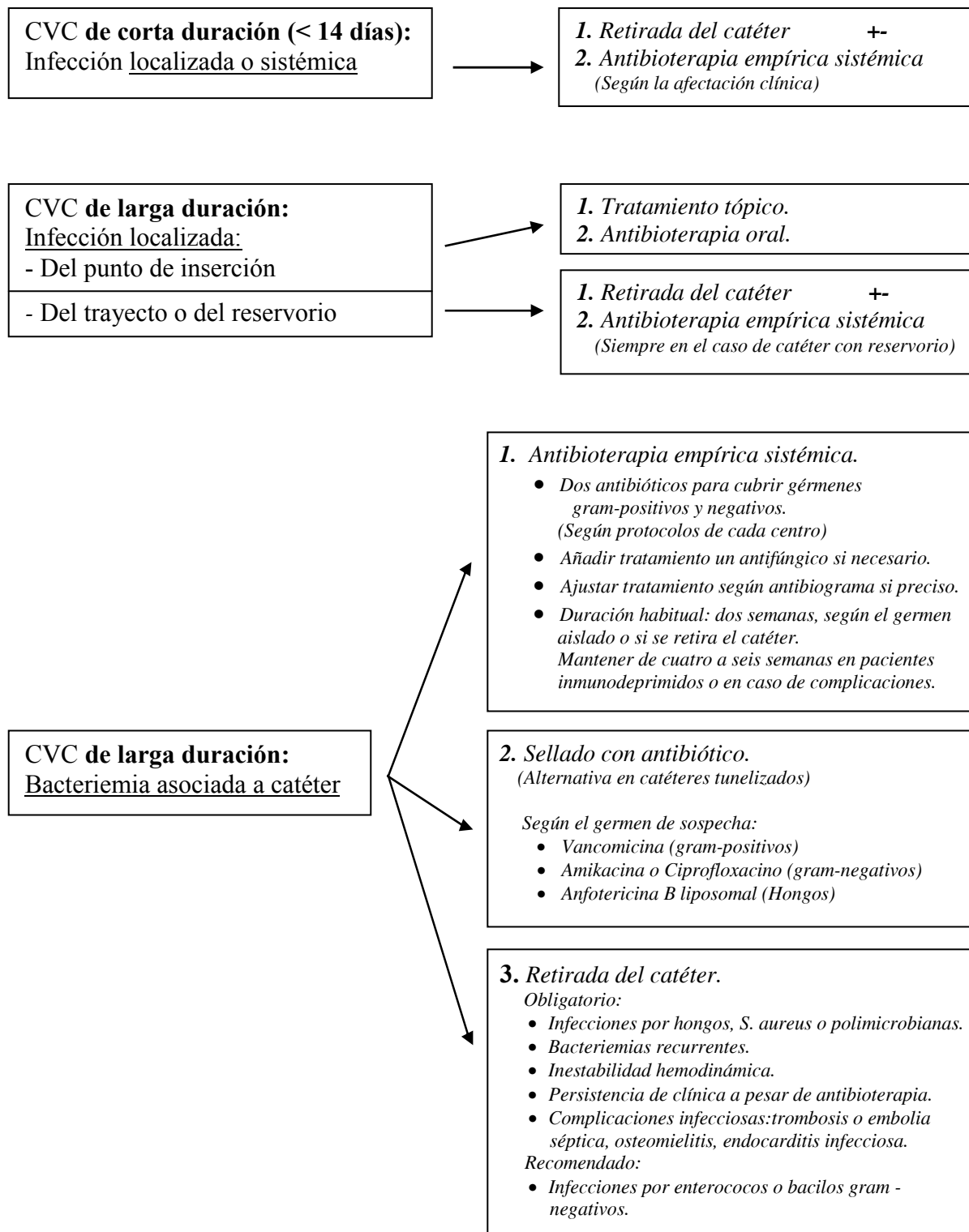
En los catéteres centrales tunelizados de larga duración la retirada del catéter puede prevenirse en algunas ocasiones sellando la vía con antibióticos. ^(72, 73) Esto consiste en dejar en cada luz del catéter, tras haber extraído previamente muestra de sangre para estudio de hemocultivo, dos o tres mililitros de un antibiótico o de una mezcla de varios.

No existe un régimen estandarizado de antibioterapia ni dosificación ⁽⁶⁸⁾, pero en nuestro medio los más utilizados según la sospecha clínica son: vancomicina (para cubrir gérmenes gram-positivos), amikacina o ciprofloxacino (para gram-negativos) y anfotericina B liposomal (para hongos). Como se decía en párrafos anteriores, puede asociarse al antibiótico algún anticoagulante (habitualmente heparina) para facilitar la penetración del mismo a través de la película microbiana, efecto que se cree se consigue al interferir en las formaciones de fibrina en la luz del catéter. ^(74, 75)

La NP se suspende por la vía sellada durante dos o tres días y se administra antibioterapia sistémica por otra vía según la situación clínica. En ocasiones se puede infundir la antibioterapia empírica por las distintas luces del catéter (cada vez por una luz) para intentar erradicar la infección.

Hay que sospechar posibles complicaciones en los casos en los que el paciente es un sujeto inmunodeprimido, persiste clínica o el hemocultivo sigue positivo tras 48 horas de retirar el catéter y haber empezado el tratamiento antibiótico. Las complicaciones más frecuentes son la trombosis o embolia séptica, la osteomielitis o la endocarditis infecciosa. En todos los casos es necesario prolongar el tratamiento antibiótico de cuatro a seis semanas. ^(76, 77)

Algoritmo de actuación ante sospecha de infección asociada CVC



7.3. Metabólicas

Las complicaciones metabólicas derivan del déficit o el exceso de alguno de los componentes de la solución de NP, o de la presencia de contaminantes. Por eso es fundamental monitorizar de forma rutinaria los distintos parámetros mediante analíticas de sangre. Es preciso ajustar los nutrientes y los líquidos a las necesidades del paciente, teniendo en cuenta también los aportes enterales ^(33, 78). La restricción en el volumen de líquidos administrable es uno de los principales factores que limitan el aporte energético a los pacientes, especialmente en niños con cardiopatías, edema cerebral o con exceso de líquidos corporales. Además, hay que tener en cuenta la necesidad de transfusiones de sangre o de infusión de medicamentos, que limitan aún más el volumen administrable en la NP. ⁽²⁹⁾

Cuando la solución se administra de forma cíclica la hipoglucemia es el riesgo más importante. Por el contrario, la hiperglucemia se ha asociado a inmunosupresión y riesgo de infección, sobre todo en el paciente crítico ⁽⁷⁹⁾. La hiperglucemia debido a intolerancia a la glucosa puede ser un problema mayor en pacientes prematuros, con sepsis o en pacientes en tratamiento con glucocorticoides ⁽⁸⁰⁾. La hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia son las principales complicaciones derivadas de la infusión de lípidos. En situaciones de hipoxia grave o sepsis puede limitarse su infusión. Entre las alteraciones del metabolismo ácido-base, la acidosis metabólica es la más frecuente, y puede deberse a diversos factores. Entre ellos, el aporte excesivo de aminoácidos juega el papel principal. ⁽⁸¹⁾

Las complicaciones relacionadas con los electrolitos, sales minerales y oligoelementos suelen ser iatrogénicas, debidas a aportes inadecuados. En pacientes con diarrea crónica o grandes quemados las necesidades de zinc y selenio son mayores, y es importante ajustar los aportes según sus valores séricos. En pacientes con intestino corto o portadores de ileostomía, el estudio de electrolitos en la orina permite detectar la depleción de sodio y el posible hiperaldosteronismo secundario ⁽²⁾. Aportes excesivos de manganeso contribuyen al desarrollo de las complicaciones hepáticas asociadas a la NP. La complicación más grave es el coma hiperosmolar, consecuencia de errores en la prescripción, en los niveles de perfusión o mal funcionamiento de la bomba.

Hay que ser extremadamente cuidadoso en la realimentación, tanto enteral como parenteral, de niños desnutridos para evitar el síndrome de realimentación. Consiste en un desequilibrio de líquidos y electrolitos (especialmente hipokalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia), intolerancia a los hidratos de carbono y déficit de vitaminas que se da en pacientes muy desnutridos durante una realimentación rápida. Estos rápidos cambios metabólicos pueden ocasionar graves complicaciones que amenacen la vida. Por este motivo es preciso monitorizar estrechamente a estos pacientes, que con frecuencia requieren incrementos graduales en los aportes de hidratos de carbono y aportes añadidos de potasio, magnesio y fósforo. ^(82, 83, 29)

La enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, osteomalacia) se da en pacientes con NP prolongada, y a diferencia de adultos, puede ser silente. El origen es multifactorial, influyen tanto la enfermedad de base como mecanismos relacionados con la NP: exceso de vitamina D, desequilibrio en los aportes de fósforo, calcio, magnesio, nitrógeno y energía, exceso de aminoácidos y contaminación con aluminio, entre otros ^(84, 85). Por este motivo es importante la monitorización estrecha de sus niveles en sangre y la realización de densitometrías óseas de control en los pacientes de riesgo. ⁽²⁾

7.4. Hepatobiliares

Son las complicaciones más graves y representan un serio problema pendiente de resolver, ya que ponen en riesgo la vida del paciente y continúan produciéndose a pesar de los avances en los conocimientos sobre sus mecanismos etiopatogénicos y de la mejora en la preparación de la NP ⁽⁸⁶⁾. Aunque en las últimas décadas ha disminuido su incidencia, varios estudios coinciden en que el 40 – 60% de los niños que precisan NP total de forma prolongada, desarrollará disfunción hepática ^(14, 29, 87). Hay series de pacientes pediátricos donde se ha registrado una incidencia menor (15-25%) de estas complicaciones ^(49, 88). Algunos estudios señalan que los pacientes con fracaso intestinal secundario a alteraciones en la motilidad o funcionalidad del intestino son menos propensos a desarrollar alteraciones hepatobiliares que los pacientes afectados de síndrome de intestino corto, pero estos últimos alcanzan con mayor frecuencia la adaptación intestinal. ⁽⁸⁹⁾

Su etiopatogenia es compleja y no bien conocida. Aunque se han identificado distintos factores de riesgo relacionados con la propia nutrición parenteral y con la enfermedad de base, ninguno de ellos la explica de forma definitiva.

Algunos de los factores de riesgo conocidos asociados a la enfermedad subyacente o al huésped son: prematuridad, bajo peso al nacimiento, disminución o ausencia del tránsito intestinal, síndrome de intestino corto (especialmente los que precisan múltiples laparotomías), sepsis de repetición, empleo de fármacos hepatotóxicos y sobrecrecimiento bacteriano ^(14, 90). En particular, existen estudios que sugieren que en niños con nutrición parenteral prolongada, los episodios de sepsis precoz (edad menor a cuatro-seis semanas de vida) contribuyen al desarrollo de fibrosis hepática o cirrosis antes de los tres años de edad ⁽⁶⁵⁾. Las infecciones bacterianas activan mecanismos y cascadas inmunológicas que generan inflamación y remodelación del tejido hepático, que si se perpetúan pueden conducir a fibrosis del mismo.

Entre los factores de riesgo relacionados con la composición de las soluciones de NP se conocen por aporte excesivo (calorías, aminoácidos, glucosa, lípidos LCT, hierro o manganeso) o por defecto [ácidos grasos esenciales o determinados aminoácidos

(taurina, carnitina, cisteína, colina), algunos de ellos considerados esenciales en neonatos y prematuros por su escasa capacidad de síntesis]. ^(10, 14, 91)

El espectro clínico incluye: hipertransaminasemia, esteatosis hepática, esteatohepatitis, colestasis, fibrosis o cirrosis, y manifestaciones de la vía biliar como colelitiasis y barro biliar. Algunas de estas alteraciones, como el aumento de transaminasas o la esteatosis hepática, son reversibles. La progresión a cirrosis biliar con el consecuente desarrollo de hipertensión portal, esplenomegalia y fallo hepático ocurre en una minoría, pero es más frecuente en neonatos y en niños que en adultos. Esto posiblemente es debido a la mayor inmadurez hepática, mayor frecuencia de síndrome de intestino corto o translocación bacteriana y sepsis en este grupo de edad. ^(14, 92)

Tabla VI. *Complicaciones hepatobiliares asociadas al uso de NP.* ⁽⁹¹⁾

| 1. <u>Alteración hepática</u> | 2. <u>Alteración biliar</u> |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Esteatosis • Esteatohepatitis • Fibrosis • Cirrosis | <ul style="list-style-type: none"> • Barro biliar o colelitiasis • Colestasis • Colecistitis acalculosa |

La esteatosis es más frecuente en adultos. Es la lesión más precoz y se debe fundamentalmente a un exceso de calorías en forma de glucosa o lípidos (aporte de lípidos mayor al 10 – 15% del aporte calórico total o mayor a un gramo por kilo de peso y día) ⁽⁹³⁾. Clínicamente se manifiesta con hepatomegalia y aumento de transaminasas, e histológicamente con la infiltración de grasa en los hepatocitos. Es un proceso que puede ser reversible al reducir el aporte calórico. ⁽⁹⁴⁾

En cambio, la colestasis persistente (cifras de bilirrubina directa superior a dos miligramos por decilitro) es más común en niños pequeños, y es más grave, aunque existe escasa correlación entre las alteraciones en los parámetros analíticos y los hallazgos histológicos de la biopsia, como se detallará más adelante ^(10, 95). Se manifiesta clínicamente con ictericia.

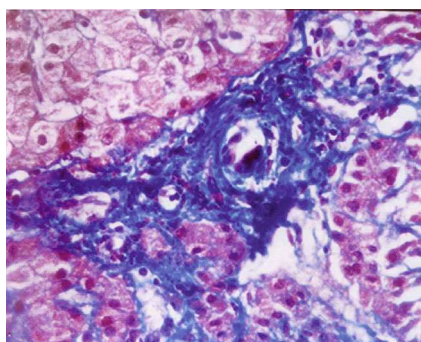
En contraste con la esteatosis, cuyos principales factores de riesgo están relacionados con la nutrición, la colestasis parece asociarse a determinadas situaciones patológicas en relación con la patología subyacente del paciente, como son la prematuridad, episodios de sepsis, ausencia de nutrición enteral o número de laparotomías recibidas. ⁽⁹⁶⁾ También están implicados en su desarrollo el aporte de lípidos, especialmente las emulsiones ricas en omega 6 ⁽⁹⁷⁾. La colestasis es reversible si la NP puede suspenderse antes de que se produzca un daño hepático irreversible. El secuestro intestinal de sales biliares con la consecuente ruptura del ciclo del circuito enterohepático parece clave en la aparición de la colestasis y contribuye a la estasis intestinal, que a su vez favorece el sobrecrecimiento bacteriano, la translocación bacteriana y los episodios de sepsis. La ausencia de válvula ileocecal y la obstrucción intestinal favorecen también el sobrecrecimiento bacteriano. ^(14, 98)

En la población pediátrica la disfunción hepática con fibrosis portal (e incluso cirrosis) y esplenomegalia se desarrollan progresivamente, en meses o años, y pueden no estar asociados a la presencia de colestasis. Tampoco es frecuente la aparición de varices esofágicas en esta población. ⁽¹⁴⁾

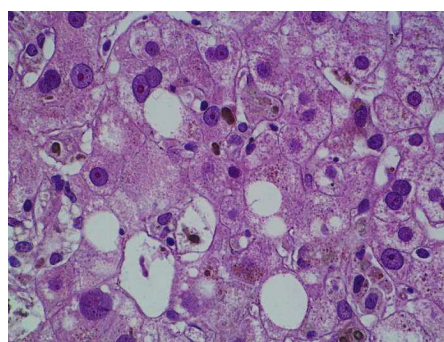
Cifras persistentes de bilirrubina sérica mayores a 12 miligramos por decilitro, lesiones histológicas con cirrosis biliar o presencia de esplenomegalia son factores de mal pronóstico, pudiendo implicar un incremento de la mortalidad en los siguientes seis meses. ^(99, 100)

La biopsia hepática es la prueba que tradicionalmente se ha considerado de referencia para el diagnóstico de la enfermedad hepática, aunque de forma práctica se recurre a exámenes de laboratorio para monitorizar indirectamente la función del hígado, como las cifras de bilirrubina sérica. Los hallazgos histológicos más comúnmente encontrados en los pacientes pediátricos son: colestasis centrolobulillar, inflamación portal y necrosis, con o sin infiltración grasa en los hepatocitos. En estadios más avanzados de lesión no siempre existe colestasis, y se encuentra con más frecuencia: fibrosis portal (100%), fibrosis pericelular (95%), proliferación ductal (90%), fibrosis puenteante (86%) y células de Kupffer hiperpigmentadas (81%). La cirrosis biliar es el estadio final ⁽¹⁴⁾. Con frecuencia se encuentra fibrosis hepática en pacientes expuestos a NP durante un periodo superior a 12 semanas. ⁽¹⁰¹⁾

Figura 6. *Histología de enfermedad hepática asociada a NP.*



Fibrosis portal



Colestasis centrolobulillar

(Imágenes obtenidas de www.scielo.cl y www.elsevier.es respectivamente el 28.11.2014)

Existen diversos estudios que señalan la falta de asociación entre los resultados de los parámetros bioquímicos y las alteraciones histológicas objetivadas en la biopsia hepática. En muchos casos se encuentra fibrosis o cirrosis, con cifras de transaminasas normales y sin colestasis. Por este motivo subrayan la importancia de realizar biopsias hepáticas de control a pesar de su invasividad y la necesidad de desarrollar nuevas técnicas como las basadas en la elastografía por ultrasonidos (Fibroscan) o por resonancia magnética, para monitorizar complicaciones hepatobiliares infra-bioquímicas en pacientes portadores de NP prolongada. ^(95, 101, 2)

El Fibroscan es una novedosa técnica ultrasonográfica basada en la elastografía, que permite analizar la rigidez del tejido hepático a través de la velocidad de propagación de ondas elásticas, y de esta manera evaluar el grado de fibrosis del tejido ⁽¹⁰²⁾. Es una técnica no invasiva y sencilla de ejecutar, pero su coste es elevado y la interpretación de los resultados compleja, ya que está influenciado por factores como la esteatosis hepática o el índice de masa corporal ⁽¹⁰³⁾. Por este motivo, a pesar de que parece una técnica precisa para el diagnóstico de fibrosis puenteante y cirrosis, es poco sensible para detectar la fibrosis hepática en estadios más precoces, y al menos por el momento, no sustituye a la biopsia en el estudio del tejido hepático. ^(103, 104)

Para prevenir o limitar las complicaciones hepatobiliares se deben considerar todos los factores potenciales de riesgo. Iniciar lo antes posible el aporte enteral mínimo, ya que evita la atrofia intestinal, disminuye la translocación bacteriana, acorta la duración de la NP y disminuye la incidencia de colestasis. ⁽¹⁰⁵⁾

Esto último se explica porque la ausencia de nutrición enteral reduce la secreción de distintas hormonas gastrointestinales (gastrina, motilina, péptido intestinal vasoactivo, colecistoquinina...) y la excreción biliar, lo que conduce a estasis biliar, desarrollo de colestasis, formación de barro y litiasis biliar, que empeora a su vez la función hepática. ^(14, 29)

Es fundamental revisar y regular la composición de la NP. Si es posible, ciclar su administración ⁽¹⁰⁶⁾, comenzando con pausas cortas (especialmente en lactantes menores a tres meses por el riesgo de hipoglucemia durante la pausa) y aumentando progresivamente hasta ocho o 12 horas, con la precaución de disminuir la velocidad de infusión al inicio y al final de la administración para prevenir la hipo e hiperglucemia. Minimizar el aporte calórico total sin comprometer el estado nutricional, ajustar el aporte proteico, de lípidos (aporte menor a un gramo por kilo de peso y día ^(87, 107)) y de glucosa, así como la proporción entre ellos. También es importante usar soluciones de aminoácidos enriquecidos con taurina, colina, cisteína y añadir lípidos omega 3. ^(14,93)

Otros medidas a tener en cuenta son prevenir y tratar el sobrecrecimiento bacteriano (especialmente en pacientes con alteraciones en la motilidad intestinal), investigar otras causas de hepatotoxicidad (fármacos u obstrucción biliar), y lo que es fundamental, cuidar las técnicas de asepsia para minimizar los episodios de sepsis asociados a catéter. ^(10, 14, 108)

Aunque no tan importantes como las medidas citadas en párrafos anteriores, existen otras propuestas para prevenir o tratar las complicaciones hepatobiliares. Una de ellas, el ácido ursodeoxicólico oral, puede reducir la estasis biliar al favorecer el flujo de bilis, pero su eficacia es limitada, y no está demostrado que mejoras en los parámetros bioquímicos se relacionen con enlentecimiento o prevención en el desarrollo de fibrosis hepática ⁽⁹³⁾. Algún estudio sobre el tratamiento con colecistoquinina obtuvo inicialmente resultados alentadores, pero estudios posteriores mostraron que no previene ni reduce el grado de colestasis. ^(109, 110)

Existe publicado alguna pequeña serie de casos en los que se ha utilizado la N-acetil cisteína como fuente de cisteína (aminoácido que se cree contrarresta el efecto hepatotóxico de la metionina) donde se objetivan mejoras en los parámetros analíticos

de la función hepática, pero son necesarios más estudios para generalizar su uso. ⁽¹¹¹⁾
También se ha sugerido que el tratamiento con antioxidantes (vitamina E oral o alfa-tocoferol en las soluciones de NP) podría ser beneficioso para mejorar la disfunción hepática, pero aún no se han realizado estudios en seres humanos. ^(112, 113)

Tabla VII. *Complicaciones hepatobiliares en niños con fallo intestinal: etiología y medidas de prevención y tratamiento.* ^(14, 91, 93)

| <u>Etiología:</u> | <u>Medidas de prevención y tratamiento:</u> |
|--|--|
| <p><u>1. Factores relacionados con la NP:</u></p> <p>1.1. Duración prolongada de la NP.</p> <p>1.2. Exceso de nutrientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dextrosa - Lípidos (> 1 gr/Kg/día) - Tipo de emulsión lipídica (fitosteroles) - Aminoácidos - Manganeso <p>1.3. Déficit de nutrientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desnutrición - Ácidos grasos esenciales - Colina - Taurina <p>1.4. Modo de infusión de la NP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Continua vs cíclica <p><u>2. Factores relacionados con el paciente:</u></p> <p>2.1. Patología de base:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Longitud del intestino remanente - Características del intestino remanente - Prematuridad y bajo peso al nacimiento <p>2.2. Reposo digestivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de nutrición enteral - Sobrecrecimiento bacteriano - Hipomotilidad intestinal y de la vesícula biliar - Limitación de la circulación enterohepática <p><u>3. Otros factores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis recurrente - Fármacos u otros tóxicos | <p><u>1. Descartar otras causas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de fármacos u otros tóxicos hepáticos - Infección: hepatitis, sepsis - Obstrucción de la vía biliar <p><u>2. Maximizar el aporte enteral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nutrición enteral trófica - Favorecer el aporte oral <p><u>3. Modificar la NP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajustar los aportes - Ciclar su administración - Reducir la duración <p><u>4. Prevención y tratamiento precoz de las infecciones:</u></p> <p>4.1. Minimizar el sobrecrecimiento bacteriano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descontaminación oral/Probióticos - Fibra - Glutamina - Procinéticos: eritromicina... - Fármacos orales: metronidazol, neomicina... <p>4.2. Cuidado multidisciplinar de la vía central:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Técnicas de asepsia - Antibioterapia intravenosa/sellado del catéter <p><u>5. Otros:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido ursodeoxicólico |

Debido a su gravedad, las complicaciones hepatobiliares siguen siendo una causa importante de indicación de trasplante hepático, trasplante hepatointestinal o multivisceral en niños que requieren nutrición parenteral prolongada. Dado que un porcentaje importante de pacientes que precisan trasplante fallecen en lista de espera del mismo, debido en parte a la escasez de donantes compatibles, la indicación de trasplante debería considerarse en pacientes en los que se observa que empieza a progresar la enfermedad hepática. ^(114, 115)

La presencia de disfunción hepática se ha relacionado con la limitación en la capacidad de adaptación intestinal, por lo que incluso se ha llegado a sugerir en algunos estudios la posibilidad de considerar el trasplante hepático como opción de tratamiento en niños con alteraciones hepáticas importantes e intestino corto potencialmente adaptable. ^(116, 117)

Por otra parte, muchos pacientes en los que está indicado el trasplante intestinal asocian enfermedad hepática ya avanzada, con fibrosis hepática extensa o cirrosis, por lo que la única alternativa posible para prolongar la supervivencia en estos pacientes es la realización de un trasplante combinado, hepato-intestinal o multivisceral, que asocia una morbilidad mayor que el trasplante intestinal aislado. ⁽⁹³⁾

8. Particularidades de la NP domiciliaria

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) comenzó en 1967 en un paciente adulto y un año más tarde se inició en pediatría en un lactante con parálisis cerebral que tenía dificultades en la alimentación ⁽¹¹⁸⁾. Desde entonces se usa como primera opción terapéutica en los pacientes con fracaso intestinal, y como única alternativa posible a las hospitalizaciones prolongadas ⁽⁵⁾. Hay que considerar la NPD en un paciente clínicamente estable que requiera NP por un periodo superior a tres meses. ⁽⁹⁶⁾

La tasa de prevalencia de la NPD en Europa es baja (2-4 casos por millón de habitantes; 1,5 casos por millón de habitantes en nuestro país, de los cuales sólo del 10 al 20% son niños) en comparación con EEUU (120 pacientes por millón de habitantes) ⁽¹¹⁹⁾. En España no existe legislación específica acerca de la NPD. ⁽⁹⁾

Las ventajas no son sólo económicas, sino que son de gran importancia en el ámbito afectivo-emocional y clínico. La enfermedad de base, las hospitalizaciones repetidas y prolongadas, la dependencia de máquinas y la sobreprotección de los padres pueden perturbar el desarrollo normal de algunos niños con NP prolongada. Esta modalidad de tratamiento mejora sustancialmente la calidad de vida del paciente y su familia al permitirle vivir en un entorno social, distorsionando al mínimo la relación con su entorno.

Normalmente los pacientes reciben parte de la alimentación por vía enteral, y la NP se administra de forma cíclica durante varias noches por semana, permitiendo realizar las actividades diarias rutinarias sin que sean interferidas por el tratamiento. Además, se ha visto que la NPD es una manera coste-efectiva de administrar la NP prolongada ⁽¹²⁰⁾, ya que disminuye el número de episodios de sepsis nosocomiales y las complicaciones relacionadas con el catéter central. ^(27, 121)

Aun así, la dependencia hospitalaria continua siendo alta debido a los importantes riesgos que conlleva.

En el 80% de los pacientes con síndrome de intestino corto la supervivencia en general es larga. En algunos de ellos es posible, con el tiempo, suspender la NP, y los que la necesitan de forma prolongada la toleran habitualmente bien.

La supervivencia es menor en pacientes con pseudo-obstrucción ⁽¹²²⁾. La mortalidad en los primeros años de utilización de NP suele deberse a la enfermedad de base, mientras que entre los supervivientes a largo plazo suele estar más relacionada con las complicaciones asociadas a la NP prolongada ^(123, 124). Dentro de estas, suele deberse al desarrollo de enfermedad hepática terminal, seguida de los episodios de sepsis, y la pérdida de los accesos venosos ⁽¹²⁵⁾. Un pequeño grupo de pacientes de alto riesgo podría beneficiarse de la realización de un trasplante intestinal, pero la mortalidad, aunque ha mejorado, sigue siendo alta (supervivencia del 50-70% a los 5 años según las series), y es mayor a la asociada a la utilización de la NP. ^(56, 123, 124, 126)

La técnica de administración de la NPD, el manejo, la mezcla de las soluciones y las complicaciones son similares a las descritas para la NP prolongada. Se necesita la colaboración de uno (habitualmente la madre) o varios miembros de la familia para que pueda llevarse a cabo su aplicación domiciliaria, así como la existencia de un equipo multidisciplinar especializado compuesto habitualmente por gastroenterólogos, cirujanos, farmacéuticos, enfermeros y otros profesionales de la salud. ⁽⁹⁶⁾

El equipo realizará la educación y entrenamiento en la técnica de NPD de los padres y/o cuidadores (y del paciente en el caso de que fuera posible por su edad) en un programa estructurado en varias etapas, durante un periodo de una a tres semanas. Deben adquirir los conocimientos y habilidades para realizar en su domicilio todos los cuidados que requiere la administración de la NP, así como prevenir, reconocer y tratar de resolver las complicaciones. El equipo realizará el seguimiento. Debido a las posibles e importantes complicaciones que pueden surgir durante el proceso, la familia debe poder tener acceso al personal capacitado para atender al enfermo las 24 horas del día. ⁽⁹⁾

Se deben considerar siempre las importantes repercusiones psicosociales y económicas para la familia y el paciente. Las asociaciones de padres y documentos escritos como “el cuaderno de información para las familias” ayudan a aumentar su confianza y seguridad ⁽¹²⁷⁾. Aunque existen varios tipos de cuestionarios disponibles para valorar la calidad de vida en niños, no existen cuestionarios específicos para niños con NPD. Existe un trabajo publicado donde se valora la calidad de vida de niños dentro de los cinco programas de NPD existentes en Francia.

Los resultados muestran que la calidad de vida de estos niños es similar a la de la población sana de referencia en todos los ámbitos explorados salvo los relacionados con la salud. Las madres tenían una puntuación más baja en su calidad de vida que otros familiares sanos, sobre todo en los aspectos relacionados con el trabajo, la vida en el hogar y la sensación de libertad. ⁽¹²⁸⁾

Varios estudios han demostrado que la existencia de los equipos multidisciplinares de soporte mejora los resultados clínicos y económicos obtenidos, al minimizar las complicaciones asociadas a la NP prolongada y optimizar la utilización de los recursos disponibles ⁽¹²⁹⁾. Por ejemplo, la introducción en 1994 del servicio de soporte nutricional en el Hospital “Royal Children” en Melbourne, supuso una disminución del 61% en los costes de la NP en un periodo de 5 años, a pesar de un incremento del 23% y 24% en los ingresos hospitalarios y los procedimientos quirúrgicos, no relacionados con el programa de NPD, durante el mismo periodo. ⁽¹³⁰⁾ Por otra parte, el entrenamiento, la motivación y la implicación de la familia son elementos fundamentales para el éxito del programa de NPD. ⁽¹³¹⁾

Ya que la prevalencia y experiencia de su utilización son bajas, es recomendable reunir a los pacientes que requieren este tipo de técnica en centros especializados. Se ha comprobado que el pronóstico y la frecuencia de complicaciones son proporcionales a la experiencia del equipo ⁽¹³²⁾. En España, a diferencia de otros países europeos, no existen unidades de referencia en NPD ⁽⁹⁾. Existe una Unidad de Rehabilitación intestinal en el Hospital Universitario La Paz, donde se deriva a un gran número de pacientes del territorio español con fracaso intestinal, para su evaluación y seguimiento individualizados. El grupo NADYA (Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria) - SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) ha publicado una Guía de NPD para uso en todos los rangos de edad y un registro on-line voluntario para conocer las características de la práctica de la NPD, con el objetivo de establecer mejoras en su aplicación.

La NPD es un tratamiento que permite a los pacientes volver a su entorno familiar y social, mejorar su calidad de vida y disminuir los costes sanitarios, pero es complejo y requiere un equipo de soporte nutricional experimentado.

El seguimiento debe ser estrecho para asegurar la eficacia y tolerancia del soporte, y prevenir o detectar precozmente la aparición de complicaciones. La selección de los pacientes candidatos a este tipo de tratamiento se efectuará en función de la enfermedad de base, la duración estimada del soporte y las características familiares y sociales. La familia o cuidadores deben querer y poder hacerse cargo de los cuidados que requiere tras recibir el entrenamiento adecuado. En muchos casos este tratamiento nutricional consigue la adaptación intestinal en periodos variables de tiempo. Cuando no es así y aparecen complicaciones derivadas del tratamiento, puede estar indicado el trasplante intestinal, motivo por el que es fundamental remitir precozmente a estos pacientes a Unidades de Rehabilitación Intestinal y Trasplante.

II. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Conocer y analizar las distintas patologías de base y las características demográficas de los pacientes incluidos en el programa de NPD de un servicio de gastroenterología y nutrición de un hospital pediátrico terciario con unidad de rehabilitación intestinal de referencia.
2. Conocer la evolución clínica a largo plazo de estos pacientes (permanencia dentro del programa de NPD, adquisición de la autonomía digestiva, realización de trasplante, tipo de trasplante realizado, supervivencia o fallecimiento).
3. Analizar la composición de las soluciones de NPD (especialmente el tipo de solución lipídica empleada) y la pauta de dosificación (administración continua, ciclada o a días alternos).
4. Estudiar las complicaciones que presentan a largo plazo los pacientes en relación con la utilización de la NPD.
5. Analizar la necesidad de ingreso hospitalario asociado a las distintas complicaciones derivadas de la utilización de NPD y su duración.
6. Tratar de identificar en esta serie de pacientes posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de determinadas complicaciones y su gravedad, como son:
 - 6.1. Asociación entre determinadas patologías de base y mayor o menor riesgo de desarrollo de complicaciones hepatobiliares o infecciosas.
 - 6.2. Posible relación entre tipo de solución lipídica utilizada (prestando especial atención a las que incluyen aceite de pescado en su composición), volúmenes calóricos aportados o pauta de administración, y desarrollo de hepatopatía.
 - 6.3. Relación entre el inicio precoz o la mayor duración de la NPD, y riesgo de complicaciones relacionadas con el uso de la nutrición parenteral o la existencia de catéter central permanente.
 - 6.4. Estudio de la posible asociación entre mayor número de episodios de sepsis e incremento del riesgo de hepatopatía más grave.
7. Analizar si existe concordancia entre los datos bioquímicos sugestivos de hepatopatía y los hallazgos histológicos obtenidos en la biopsia hepática.
8. Evaluar el estado nutricional de los pacientes dentro del programa de NPD mediante la determinación de parámetros nutricionales antropométricos y analíticos, y estudiar si existe relación entre ellos.

III. PACIENTES

Se describen las características de una serie de pacientes pediátricos con fracaso intestinal incluidos en el programa de NPD del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil Universitario de La Paz en Madrid (un total de 104 pacientes) desde el inicio del programa en Enero de 1999 hasta finales de junio de 2013, lo que supone un periodo de estudio de 14 años y medio (5292 días). Dicho estudio se efectuó mediante un análisis descriptivo y retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes, excluyéndose aquellos de los que no se dispuso la historia clínica completa.

La mayor parte de los pacientes con fracaso intestinal que se controlaron en la Unidad de Rehabilitación del Servicio provenían de otros hospitales nacionales y de Portugal. Por este motivo, el seguimiento a corto plazo en muchos de ellos se realizó en sus hospitales de referencia, acudiendo a la Unidad de Rehabilitación únicamente para realizar revisiones periódicas y para ingreso cuando fue preciso solucionar problemas que no podían abordarse en sus hospitales de referencia. Por este motivo, existió dificultad a la hora de recoger datos clínicos completos durante la evolución, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, por lo que decidimos tener en cuenta solo aquellos datos y episodios que estuviesen bien documentados en la historia clínica de los pacientes, indistintamente de si ocurrieron en nuestro hospital o en el de referencia de cada paciente.

IV. MÉTODOS

1. Características de la población de estudio

Mediante el análisis retrospectivo y descriptivo de las historias clínicas de los pacientes, se han recogido las variables clínicas de sexo, edad de comienzo de la patología de base, tipo de enfermedad de base, edad de comienzo de la NPD, tiempo transcurrido entre el inicio de la patología y el comienzo de la NPD, así como la duración total de ésta. Algunos pacientes precisaron NPD en dos periodos diferentes a lo largo de su evolución (como por ejemplo, al inicio de la patología de base y, posteriormente, tras el fracaso del trasplante realizado); en estos casos, sólo se ha tenido en cuenta la edad a la que se inició la NP por primera vez.

1.1. Composición de las soluciones de la NP

Se estudian las diferentes modalidades de administración de la NP, como la NP a días alternos, la pauta cíclica o continua, y la asociación o no con algún tipo de suplemento o aporte enteral. Se analiza la composición y el tipo de solución lipídica utilizada en la NP, los aportes calóricos suministrados por kilogramo de peso y la distribución calórica entre los distintos principios inmediatos. En todos los pacientes se utilizó como suplemento de oligoelementos, vitaminas hidrosolubles y liposolubles las siguientes soluciones: Peditrace, Soluvit y Vitalipid según peso, respectivamente. En algunos casos se además se añadió Oligozinc durante un tiempo.

1.2. Complicaciones asociadas a la NP prolongada y a los CVCs

1.2.1. Mecánicas y sépticas. Tipos de CVC

Se recopilan las distintas complicaciones mecánicas y sépticas asociadas a la NPD en relación con la utilización de CVCs, así como el tratamiento recibido, el tipo y el número de CVCs utilizados, y los gérmenes causantes en los casos en los que se consiguió confirmación bacteriológica.

Se analizan los distintos tipos de complicaciones mecánicas (extravasación, desplazamiento, rotura, obstrucción, malfuncionamiento o aparición de granulomas) y el manejo de las mismas.

Se han estudiado por separado los episodios de sepsis que fueron confirmados bacteriológicamente mediante hemocultivo, de los que fueron sugestivos clínicamente, pero en los que no se aisló ningún germen. No se han tenido en cuenta los cultivos de los pacientes que no presentaban clínica sugestiva de sepsis.

Se ha considerado sepsis confirmada bacteriológicamente cuando en un paciente con clínica sugestiva se obtiene crecimiento de uno o varios gérmenes en un hemocultivo de vena periférica y/o de las distintas luces de la vía central (obtenidos todos habitualmente durante el pico febril).

En los casos en los que fue necesaria la retirada del CVC, además se realizaron cultivos de la punta del catéter. La técnica microbiológica utilizada en los cultivos fue cualitativa. No se ha tenido en cuenta el crecimiento obtenido de *Cándida* en orina en pacientes sin afectación clínica y en los que no se inició tratamiento específico, considerando que fue valorado como contaminante.

Se han reflejado también los episodios bien documentados de infecciones locales (del punto de inserción y/o del trayecto), el germen causante y el tratamiento recibido.

En cuanto al tipo de catéter, sólo se han considerado los catéteres de larga duración (los tunelizados y con reservorio subcutáneo). No se analizaron las vías centrales en que sólo se menciona la localización (por ejemplo, femorales o vasos del territorio de la vena cava superior), por interpretarse que podían ser catéteres de corta duración (tipo Arrow, lo más frecuente).

1.2.2. Hematológicas

En cuanto a las complicaciones hematológicas, se analizaron por separado las alteraciones en la serie roja, las plaquetas y los leucocitos.

Se consideró anemia cuando las cifras de hemoglobina eran inferiores a 10'5 gramos por decilitro. Las anemias objetivadas fueron microcíticas [hematíes con un volumen corpuscular comprendido entre 60 y 80 fentolitros (fL)] o normocíticas (volumen corpuscular comprendido entre 80 y 100 fL). Dentro de las microcíticas, se encontraron como causas posibles un origen multifactorial en relación con los procesos crónicos o déficit de hierro. Se consideró que existía déficit de hierro cuando las cifras de ferritina eran inferiores a 15 nanogramos por mililitro y, en muchos casos, además, la saturación de transferrina era menor al 15%.

Se describieron las alteraciones encontradas en la cifra de plaquetas por exceso y por defecto. Se consideró trombocitopenia, un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por milímetro cúbico. Se consideró trombocitosis la existencia de cifras de plaquetas superiores a 400.000 por milímetro cúbico.

Al valorar las alteraciones en la serie blanca no se tuvieron en cuenta las alteraciones propias del periodo agudo de los procesos infecciosos. Se consideró leucopenia cifras de leucocitos inferiores a 5000 células por microlitro, y neutropenia a cifras inferiores a 1000 neutrófilos por microlitro.

Las cifras con los valores de referencia utilizados se especifican en la **tabla VIII**.

1.2.3. Metabólicas

Dentro de las complicaciones metabólicas se tienen en cuenta las alteraciones hidroelectrolíticas (hipo e hiperkaliemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipo e hipercalcemia), los episodios de hipoglucemia y de acidosis o alcalosis metabólica, considerando de forma separada los episodios de acidosis D-láctica que se dieron en algunos pacientes.

La acidosis D-láctica o encefalopatía D-lactato es un raro síndrome neurológico que puede aparecer como complicación del síndrome de intestino corto (SIC) o de cirugía bariátrica tipo *bypass* yeyuno-ileal. Fue descrita por primera vez en humanos en 1979. Se debe a un cambio en la flora intestinal debido a un sobrecrecimiento de bacterias acidolácticas, que producen D-lactato. ⁽¹³³⁾

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en la confirmación con pruebas de laboratorio, siendo característico que los síntomas neurológicos se acompañen de acidosis metabólica con anión GAP elevado y un aumento de la concentración de D-lactato plasmático. El ácido láctico existe como dos isómeros ópticos: D-lactato y L-lactato. Debido a que en sangre existe normalmente una cantidad insignificante de D-lactato, los test que determinan el lactato sérico en los laboratorios de rutina están diseñados para detectar sólo L-lactato ⁽¹³⁴⁾. Para determinar la concentración de D-lactato, hay que utilizar un método distinto (enzima D-lactato deshidrogenasa) que no suele realizarse habitualmente en la mayoría de los laboratorios (como es el caso del Hospital Universitario de La Paz).

Dentro de este grupo también se incluyen las alteraciones en el perfil lipídico (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia). Los valores de referencia utilizados se especifican en la **tabla VIII**.

1.2.4. Hepatobiliares

En lo que respecta a las complicaciones hepatobiliares, se analizó por separado los pacientes que presentaron aumento en la cifra de transaminasas en algún momento de su evolución (tanto si fue un hecho puntual, como si fue algo recurrente o permanente), colestasis, litiasis o algún dato clínico o analítico sugestivo de hipertensión portal.

Los valores de transaminasas considerados normales se muestran en la **tabla VIII**. Se consideró colestasis a cifras de bilirrubina directa superiores a dos miligramos por decilitro.

El término de litiasis incluye pacientes con colelitiasis única o múltiple en la vesícula biliar o el colédoco, o presencia de barro biliar. Se consideraron datos sugestivos de hipertensión portal, y por ende, signos sugestivos de enfermedad hepática avanzada, la presencia de hepatoesplenomegalia, ascitis, coagulopatía [actividad de protrombina (dependiente de vitamina K) baja] y/o sangrado digestivo alto (secundario a varices esofágicas), bajo o epistaxis. Colestasis elevada o valores persistentemente altos en la cifra de transaminasas pueden ser también signos indirectos de hepatopatía avanzada. Para precisar el grado de lesión en el tejido hepático se realizaron biopsias hepáticas.

La biopsia hepática es el procedimiento que permite la obtención de un fragmento cilíndrico hepático para su estudio histológico. Aunque la técnica es relativamente segura, se trata de un procedimiento invasivo y como tal, comporta un riesgo. Debe realizarse siempre bajo condiciones de seguridad, y sólo si se piensa que el paciente se va a beneficiar de la información obtenida y ésta no puede conseguirse mediante recursos menos invasivos. Debe prestarse especial atención y cuidado en los pacientes con ascitis, dilatación en la vía biliar, sospecha de lesión vascular, colangitis, alteraciones en la coagulación o en la función plaquetaria, por el riesgo de sangrado, entre otros ⁽¹³⁵⁾. Con el fin de disminuir el riesgo de sangrado, se realiza previamente un control analítico.

La biopsia hepática puede realizarse mediante distintas técnicas según el estado clínico o la situación del paciente.

En nuestra serie de pacientes se realizó mediante punción percutánea, habitualmente a ciegas, aunque en algún caso fue guiado por ecografía. Habitualmente se obtuvieron cilindros hepáticos de 1'5 a 2 centímetro de longitud, y en torno a un milímetro de diámetro.

La tinción que se utilizó con más frecuencia para el estudio histológico fue la de hematoxilina eosina y el tricómico de Masson.

Las alteraciones histológicas obtenidas en la biopsia hepática consideradas típicas de la utilización de NP prolongada son: colestasis centrolobulillar, con o sin inflamación portal, con o sin fibrosis en mayor o menor grado, presencia de macrófagos (células de Kupffer) cargados de pigmento PAS positivo, y en algunos casos transformación gigantocelular. En algunos casos también se encontró esteatosis o siderosis hepática. No se objetivó en todos los casos presencia de colestasis.

En todos los casos en que se hizo biopsia hepática se encontraron este tipo de lesiones, excepto en dos pacientes en que la biopsia fue normal y en un paciente que no fue valorable por obtenerse como resultado fibrosis subcapsular intensa.

1.3. Ingreso hospitalario

Por otra parte, se analiza la necesidad de ingreso hospitalario teniendo en cuenta únicamente los motivos de ingreso relacionados con la NPD, y la duración del mismo, expresado en días. Dentro de los motivos de ingreso analizados se ha estudiado por separado: ingreso para realización de estudio de candidato, por alguna complicación mecánica, infecciosa sistémica o local, hepatobiliar (en su mayoría por hemorragia digestiva) o hidroelectrolítica. También se registraron de manera separada ingresos por otros motivos (revaloración nutricional, realización de biopsia hepática, realización de trasplante, infecciones respiratorias...), para reflejar la complejidad de estos pacientes. Algunos pacientes tuvieron más de un ingreso por uno u otro motivo.

1.4. Análisis nutricional

Se valoran parámetros antropométricos y analíticos en relación con el estado nutricional de los pacientes, como son: el perfil férrico (ferritina y porcentaje de saturación de transferrina), vitaminas liposolubles (A, E), parámetros bioquímicos de nutrición (proteínas totales, albúmina, prealbúmina, proteína transportadora del retinol, colesterol, triglicéridos) y elementos traza (cobre y zinc). La vitamina K se determinó de forma indirecta mediante la medición de la actividad de protrombina, sin obtenerse niveles de PIVKAs [Acrónimo de: *Protein Induced by Vitamin K Absence* (proteínas inducibles por la deficiencia de vitamina K)] ni otras determinaciones. También se estudia el desarrollo de alteraciones hormonales en relación con el perfil tiroideo (TSH y T4 libre) y el metabolismo fosfocálcico [valorado según las determinaciones de vitamina D3 (25(OH) vitamina D) y PTH intacta].

Los límites considerados normales de estos parámetros son los reflejados en la **tabla VIII**.

Los valores de antropometría se han analizado según las tablas de los Estudios Españoles de crecimiento del año 2010 ⁽¹³⁶⁾. Se han recogido los datos de percentil y desviación estándar de peso, talla e índice de masa corporal, al inicio del seguimiento y a su finalización (por adaptación, trasplante, fallecimiento o última fecha de seguimiento).

Tabla VIII. *Valores de referencia del laboratorio del Hospital Universitario de La Paz y el estándar de referencia general en pediatría.*

| | | | |
|------------------------------------|---|--|-----------------|
| Hemoglobina* | 10'5-13'5 gr/dL | Albúmina* | 3'5-5 g/dL |
| Plaquetas | 150000-300000 mm ³ | Proteínas totales | 6'2-8'6 g/dL |
| Leucocitos Neutrófilos | 5000 - 17000 1000 – 8500 células/μl | Prealbúmina | 20-40 mg/dL |
| Glucosa* | 40-100 mg/dL | Proteína transportadora del retinol (RBP) | 3-7mg/dL |
| Sodio | 135-145 mEq/L | Vitamina A | 0'3-0'6 mcg/mL |
| Potasio | 3'9-5'3 mmol/L | Vitamina A/RBP | 0'8-1'2 |
| Cloro | 98-105 mg/dL | Vitamina E | 7-15 mcg/mL |
| Magnesio | 0'7-1'5 mmol/L | Vitamina E/Colesterol | 6-12 |
| Calcio* | 8'5-10'8 mg/dL | Zinc | 56-110 mcg/dL |
| Fósforo* | 4'5-6'5 mg/dL | Cobre | 50-150 mcg/dL |
| pH venoso | 7'32-7'42 | Paratohormona intacta (PTHi) | 10-49 pg/mL |
| Anión GAP | 7-6 mmol/L | Vitamina D3 (Calcidiol) | 15-49 ng/mL |
| Colesterol total | <200 mg/dL | TSH | 0'25-6'15 UI/mL |
| Triglicéridos** | <150 mg/dL | Tiroxina Libre (T4L) | 0'7-1'64 UI/mL |
| Vitamina C | 0'2-2 mg/dL | Aspartatotransaminasa (GOT ó AST) | < 55 UI/L |
| Alaninatransaminasa (GPT ó ALT) | < 50 UI/L | G- glutamiltransferasa (GGT) | < 50 UI/L |
| Actividad de protrombina | 80-120% | | |

* El rango de normalidad varía dependiendo de la edad. Los valores reflejados son los normales en niños de mediana edad (entre uno y seis años de edad.).

** Los valores normales en niños < 115, pero se ven artefactados por la falta de ayuno previo a su extracción (habitual con niños con NP).

1.5. Evolución clínica de los pacientes

Por último, se describe la evolución de estos pacientes, teniendo en cuenta la adquisición de la autonomía digestiva (considerando ésta, el mantenimiento de la estabilidad clínica tras haber superado al menos dos meses sin necesidad de NP), la permanencia en el programa de NPD, su estudio e inclusión como candidato a trasplante y la realización o no del mismo, el tipo de trasplante (intestinal, hepatointestinal o multivisceral), el tiempo transcurrido hasta el mismo, y la mortalidad durante el programa de NPD.

Se indica el trasplante intestinal cuando el paciente con fallo intestinal permanente y con NP prolongada presenta mala calidad de vida o fracasa la NP, fundamentalmente debido a episodios recurrentes de sepsis asociadas a catéter, pérdida de accesos venosos centrales por trombosis, deshidrataciones graves o hepatopatía grave irreversible.

Existen distintos tipos de trasplante intestinal: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado e intestino, y trasplante multivisceral. Todas ellas se basan en el principio del racimo, que considera las vísceras abdominales como un racimo que depende de dos ramas principales, el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior y, en consecuencia, se puede extraer cualquier parte de este racimo y crear cualquier tipo de injerto siempre que tenga un tallo arterial y un drenaje venoso adecuados. ⁽¹³⁷⁾

El trasplante intestinal aislado incluye la totalidad del intestino delgado. Es el procedimiento más sencillo y, según los datos del Registro Internacional de trasplante intestinal, el más utilizado en adultos (55% de adultos recibieron un trasplante de intestino aislado, frente a al 37% de niños) ⁽¹³⁸⁾. Se usa en pacientes con fallo intestinal no asociado a daño hepático o a trastorno de la motilidad gástrica.

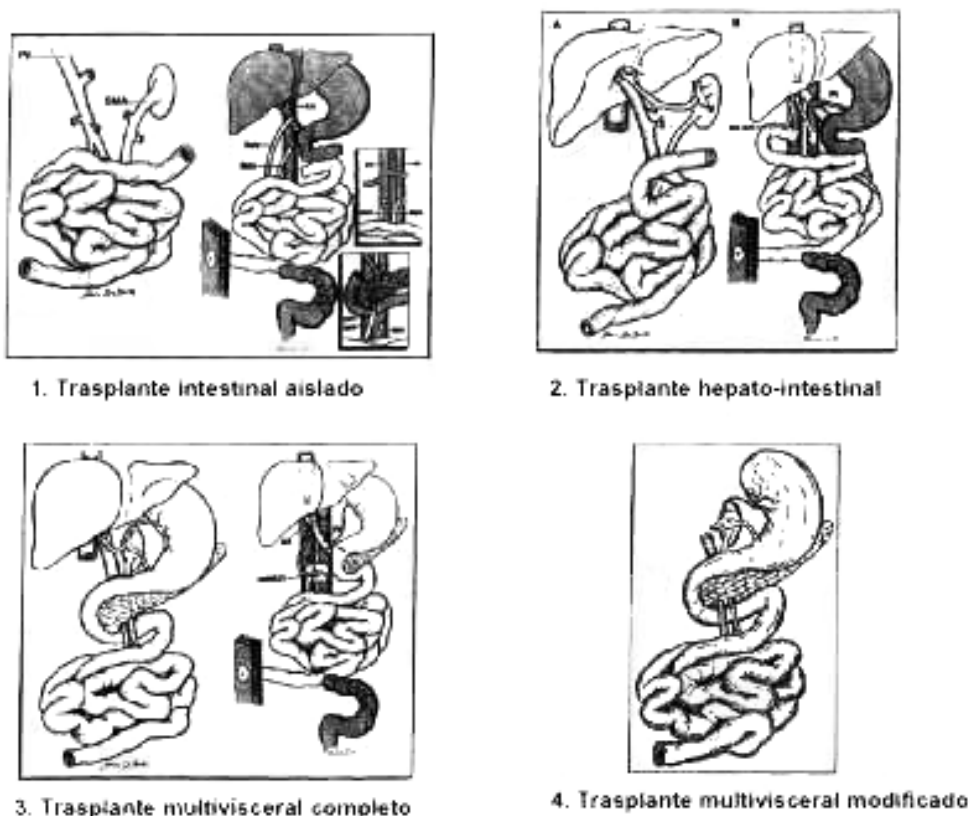
Cuando el paciente asocia daño hepático irreversible, hipertensión portal, trombosis porto-mesentérica o un estado de hipercoagulabilidad (cuyo origen está en el hígado), el trasplante indicado es el hepatointestinal. Es el tipo de trasplante que se utiliza con más frecuencia en niños, según los datos del Registro Internacional de trasplante intestinal (50% de los niños, frente al 21% de adultos). ⁽¹³⁹⁾

Esto es debido fundamentalmente a su mayor susceptibilidad para desarrollar lesiones hepáticas en relación con la NP. La técnica más utilizada en la actualidad es mediante el procedimiento denominado “en bloque”, que incluye en el injerto el complejo pancreático duodenal del donante, para evitar las graves y frecuentes complicaciones biliares que ocurrían con la técnica original. ⁽¹³⁹⁾

El trasplante multivisceral incluye el estómago o una parte del mismo, aparte del duodeno, páncreas, hígado e intestino delgado; en algunos casos además se incluye el bazo ⁽¹³⁸⁾. El procedimiento es similar al trasplante hepatointestinal “en bloque”. Se indica en pacientes cuya patología de base incluye alteraciones en estómago y/o páncreas (por ejemplo pacientes con dismotilidad gástrica grave o pancreatitis), o en niños de muy bajo peso ⁽¹⁴⁰⁾. El trasplante multivisceral modificado es aquel que reúne todo lo anterior, a excepción del hígado.

Figura 7. Técnicas quirúrgicas más frecuentes en el trasplante intestinal.

Imagen obtenida de internet con la referencia www.Sapd.es (12.05.2015)



2. Manejo general de los pacientes en el programa de NPD

Desde el año 1999 en que comenzó el programa de NPD en el Hospital Universitario de La Paz, se fueron modificando y adaptando progresivamente los protocolos de manejo de estos pacientes, a medida que iban avanzando los conocimientos científicos.

Lo primero en realizarse cuando ingresaba un paciente con clínica sugestiva de fracaso intestinal permanente con diagnóstico conocido o no, era una extensa valoración del mismo en todos sus ámbitos. Cuando el paciente se encontraba clínicamente estable, se estudiaba de manera prioritaria la funcionalidad basal de su sistema digestivo, su anatomía, el estado nutricional, los aportes nutricionales e hidroelectrolíticos requeridos y su evolución hasta ese momento (parenterales y enterales, si era el caso), el número, tipo y localización de los CVCs utilizados. Además, se estudiaba si había presentado o presentaba complicaciones hepatobiliares, infecciosas, metabólicas, hematológicas o mecánicas asociadas a su patología de base, a la NP o a la utilización de CVCs.

En los casos en que se objetivaba o se preveía el posible fracaso de la NP, se iniciaba el estudio como candidato a trasplante intestinal para, si fuese necesario, poder incluir al paciente en lista de trasplante en el momento que se considerase oportuno.

El cálculo de los requerimientos energéticos totales de cada paciente se efectuó habitualmente de manera indirecta mediante ecuaciones de predicción, como la fórmula de Schofield, ajustándolo en cada paciente teniendo en cuenta su estado nutricional, su enfermedad de base y la actividad física, ya que la mayoría estaban hospitalizados o inactivos. Se consideró fundamental que el aporte entre los distintos principios inmediatos fuese equilibrado, de manera que se marcó como objetivo que el aporte proteico se encontrase en torno al 15%, los lípidos entre el 20 y el 30% y los hidratos de carbono entre el 50 y 60%. Determinadas circunstancias, como presencia de colestasis o hipertrigliceridemia, requerían disminuir aún más el aporte de lípidos, incluso suspenderlos temporalmente en algunos casos. A medida que se comercializaron nuevas soluciones lipídicas, primero ricas en aceite de oliva (Clinoleic), luego con aceites de pescado (Smoflipid/Lipoplus), se fueron dejando de utilizar las que sólo contenían soja o coco (Intralipid/Lipofundina).

Las necesidades de minerales, elementos traza y vitaminas se ajustaron según el peso de cada paciente y según los valores en los controles analíticos que se realizaban de forma periódica. Los requerimientos de agua y electrolitos se calcularon inicialmente según las ecuaciones de Holliday-Segar, y se ajustaron según el estado de hidratación, las pérdidas debidas a la enfermedad de base y los factores ambientales.

La NP se empezaba a ciclar desde que el paciente estaba estable y no presentaba episodios de hipoglucemia, empezando por pausas de 2 horas, que se iban ampliando poco a poco hasta conseguir pausas de hasta 14 horas. De esta manera, el paciente estaba libre de NP durante el día, lo que facilitaba su vida diaria y mejoraba su calidad de vida. Algunos pacientes en que los requerimientos parenterales eran menores, se consiguió incluso mantener pautas de NP a días alternos o sólo algunos días a la semana.

Los aportes enterales se iniciaban si era posible desde el primer momento y se iban aumentando lenta y progresivamente siempre que el paciente lo toleraba [ausencia de vómitos y de pérdidas excesivas en heces (< 50 ml/kg/día)]. Habitualmente se iniciaban en forma de nutrición enteral (NE) continua mediante sonda nasogástrica, seguido de una pauta mixta (durante el día intermitente y por la noche continua), siendo el objetivo final que la pauta fuera completamente intermitente (“en bolus”). En muchas ocasiones, la pauta al inicio era continua y trófica, es decir, en mínimas cantidades, con el objetivo de mantener la barrera intestinal y la integridad de la mucosa. Solía utilizarse al inicio una fórmula extensamente hidrolizada sin lactosa y rica en ácidos grasos MCT, o una fórmula elemental, para facilitar la tolerancia y la absorción de nutrientes. A medida que el paciente toleraba el aumento en los aportes, se avanzaba en el tipo de pauta y se introducían nuevos alimentos (según la edad del paciente). En todos los pacientes, y en especial los lactantes, se tuvo en cuenta y se cuidaba el mantenimiento y desarrollo de la función deglutoria, en muchos casos precisando la ayuda de logopedas.

Aumentos en la nutrición enteral, implican alteraciones en la flora intestinal y mayor riesgo de desarrollar sobrecrecimiento bacteriano que se dio con frecuencia en estos pacientes, por lo que solía pautarse de manera alterna ciclos semanales con distintos antibióticos (Metronidazol, Paramomicina, Trimetoprim-Sulfametoxazol o Rifaximina).

A lo largo de todo el proceso se realizaron evaluaciones periódicas de la situación nutricional del paciente así como del grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos marcados al inicio del soporte. El grado de frecuencia de los controles analíticos variaba según la situación clínica del paciente y la duración del soporte nutricional. A medida que aumentaban los aportes enterales y el paciente se mantenía estable, era posible ir disminuyendo la NP. Cuando se conseguía que el 75% de los requerimientos fuesen aportados vía enteral, se probaba a suspender la NP. En la mayor parte de los pacientes se mantuvo tratamiento con antisecretor ácido (inhibidor de la bomba de protones o ranitidina) hasta que alcanzaron la autonomía digestiva. Los pacientes que tenían un tránsito intestinal acelerado y elevadas pérdidas en heces se trataron con loperamida, o con Resincolestiramina si se sospechaba diarrea colerética. Se utilizó ácido ursodesoxicólico (Ursochol) en aquellos pacientes que presentaban colestasis o barro biliar en la vesícula biliar.

3. Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico y el procesamiento de datos, los resultados de las variables cualitativas se expresan con frecuencias absolutas y porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con medias, desviaciones estándar, medianas y rangos, según proceda en cada caso.

Las comparaciones de proporciones se realizaron con las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fisher, según el caso. Las comparaciones de las variables cuantitativas entre grupos se realizaron con la prueba de Mann-Whitney. Se consideraron significativos los valores de probabilidad menores a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, IL).

V. RESULTADOS

1. Estudio descriptivo

1.1 Características de la población de estudio

Durante el periodo referido se revisaron las historias clínicas de 104 pacientes procedentes de todo el territorio Español y del Extranjero, tres de los cuales fueron excluidos del estudio por no disponerse de su historia clínica completa. Por este motivo, finalmente fueron estudiados 101 pacientes, de los cuales el 62'4% (63 pacientes) fueron niños y el 37'6% (38 pacientes) niñas.

Figura 8. Distribución geográfica de 102 de los 104 pacientes.



El rango de edad en que debutó la patología de base abarca desde el periodo neonatal (primer mes de vida) hasta los 17 años de edad, con una media de 11 meses de edad, y una mediana donde se encuentra la mayor parte de los pacientes situada en el periodo neonatal (87 pacientes).

La patología de base responsable de la necesidad de NP prolongada fue el síndrome de intestino corto (SIC) en el 76'2% de los casos (77 pacientes), la pseudoobstrucción intestinal crónica (de origen miógeno, neurógeno o no especificado) en el 9'9% de los casos (10 pacientes), la diarrea grave rebelde (grupo que incluye enfermedad por inclusión de microvellosidades y enteropatía en penachos) en el 6'9% (siete pacientes), la EII (Enfermedad de Crohn) en el 1% (un paciente), y el 5'9% restante de los casos (seis pacientes) fue debido a otras causas (diarrea secretora de sodio, síndrome de Berdon, enteropatía autoinmune, síndrome de depleción de ADN mitocondrial con déficit de complejo IV de cadena respiratoria y fracaso intestinal de origen no filiado).

Dentro de los pacientes que tenían SIC, el vólvulo y la enterocolitis necrotizante (NEC) fueron las causas más frecuentes, con una frecuencia del 28'6% y 27'3% respectivamente (22 y 21 pacientes de cada grupo). El vólvulo se presentó sobre malrotación intestinal en todos los casos excepto en dos, uno de ellos sobre un linfangioma mesentérico y otro sobre un linfoma intestinal (linfoma quístico mesentérico de intestino delgado). En el 12'9% de los casos (10 pacientes), el SIC fue secundario a gastrosquisis, y el 11'7% (9 pacientes) a atresia intestinal (localizada en una zona o en múltiples). En el 19'5% restante de los casos de SIC (15 pacientes), este fue debido a otras causas (íleo meconial, trombosis mesentérica, enfermedad de Hirschsprung extensa, hemangioma intestinal, isquemia intestinal por hernia de Bochdaleck, invaginación intestinal secundaria a divertículo Meckel y teratoma mesentérico).

El 12'9% de los pacientes (13 casos) presentaron, además de la patología referida, otra patología de base asociada: seis pacientes SIC secundario a atresia intestinal, tres pacientes pseudoobstrucción intestinal crónica, dos pacientes SIC secundario a enfermedad de Hirschsprung, un paciente SIC secundario a NEC y un paciente asociaba un síndrome de Berdon (síndrome que asocia la triada de hipoperistalsis intestinal, microcolon y megavejiga). Estas patologías se tuvieron en cuenta en segundo lugar respecto a las anteriores, por considerar que tuvieron menos peso en generar el fracaso intestinal en dichos pacientes.

Tabla IX. Datos demográficos y patología de base de la población de estudio.

Sexo

Varones: 62'4% (63 pacientes)

Mujeres: 37'6% (38 pacientes)

Edad de inicio de la patología de base

Rango: periodo neonatal (1er mes) – 17 años

Mediana: periodo neonatal

Media: 11 meses

| Patología de base | % | Nº pacientes |
|---|------|--------------|
| <i>Síndrome de intestino corto (SIC)</i> | 76'2 | 77 |
| - <i>Vólvulo intestinal</i> | 28'6 | 22 |
| - <i>NEC</i> | 27'3 | 21 |
| - <i>Gastrosquisis</i> | 12'9 | 10 |
| - <i>Atresia intestinal</i> | 11'7 | 9 |
| - <i>Otras causas</i> | 19'5 | 15 |
| <i>Pseudoobstrucción intestinal crónica</i> | 9'9 | 10 |
| <i>Diarrea grave rebelde</i> | 6'9 | 7 |
| <i>EII (Enfermedad de Crohn)</i> | 1 | 1 |
| <i>Otras causas</i> | 5'9 | 6 |

La edad media de comiendo de la NP fue de 19 meses y medio, con un rango de edad comprendido entre el primer mes de vida en el pacientes más pequeño y los 17 años de edad en el mayor. La mediana de edad se sitúa en el periodo neonatal, siendo 73 pacientes los que iniciaron la NP en el primer mes de vida.

En 81 pacientes la NP se inició de forma inmediata tras el debut de la patología de base. La media del tiempo transcurrido entre ambos fue de ocho meses y medio, con valores que oscilan entre el inicio inmediato y los 16 años y medio de edad.

1.2. Evolución clínica de los pacientes.

El 83'2% de los pacientes (84 casos) se evaluó como candidato a trasplante intestinal en algún momento de su evolución, mientras que en el 16'8% restante (17 casos) no se consideró esta posibilidad. Dentro de los pacientes en los que se llevó a cabo este estudio, la edad media a la que se hizo fue de tres años, con una mediana de edad de nueve meses y medio, y un rango comprendido entre el mes de vida y los 18 años de edad.

En siete pacientes (el 6'9%) se completó posteriormente un segundo estudio de candidato, siendo para estos la edad media de dos años y medio, con una mediana de 15 meses y un rango entre los siete meses y los siete años de edad.

El tipo de trasplante para el que se hizo el estudio fue en el 54'8% de los casos de tipo intestinal (46 pacientes), en el 21'4% hepatointestinal (18 pacientes), 16'7% multivisceral (14 pacientes), y en el 7'1% restante de los casos (seis pacientes) no se había decidido aún el tipo de trasplante a realizar en el momento en el que se realizó el estudio. Entre los siete pacientes en que se realizó el estudio por segunda vez, en cuatro fue de tipo intestinal y en tres pacientes multivisceral.

En 83 pacientes se analizó el tiempo transcurrido entre el inicio de la NP y el momento en el que se realizó el estudio de candidato a trasplante, obteniéndose una media de tiempo de 20 meses, con una mediana de siete meses y medio, y un rango entre cero (estudio de candidato realizado de forma inmediata) y 15 años y medio.

Tabla X. Estudio de candidato y realización de trasplante.

| <u>Estudio de candidato</u> | <u>Realización de trasplante</u> |
|---|--|
| Sí: 83'2% (84 pacientes) Segundo estudio: 6'9% (7 pacientes) No: 16'8% (17 pacientes) | Sí: 44'5% (45 pacientes) Segundo trasplante: 9'9% (10 pacientes) Tercer trasplante: 2% (2 pacientes) No: 55'4% (56 pacientes) |
| Edad | Edad |
| Rango: periodo neonatal – 18 años Mediana: 9'5 meses Media: 3 años | Rango: 6 meses – 20 años Mediana: 2'5 años Media: 4'5 años |
| Tipo de trasplante | Tipo de trasplante (1º realizado) |
| Intestinal: 54'8% (46 casos) Hepatointestinal: 21'4% (18 casos) Multivisceral: 16'7% (14 casos) No datos: 7'1% (6 casos) | Intestinal: 35'5% (16 casos) Hepatointestinal: 28'9% (13 casos) Multivisceral: 33'3% (15 casos) Hepático aislado: 2'2% (1 caso) |
| Tiempo entre el inicio de la NP y el estudio de candidato | Tiempo entre el inicio de la NP y la realización del 1º trasplante |
| Rango: 0 – 15'5 años Mediana: 7'5 meses Media: 20 meses | Rango: 3 meses – 10 años Mediana: 19 meses Media: 2'5 años |

En el 44'5% de los pacientes (45 casos) se llevó a cabo la realización de un trasplante a lo largo de su evolución. Entre ellos, la edad media a la que se hizo el trasplante fue de cuatro años y medio, con una mediana de dos años y medio, y un rango comprendido entre los 6 meses y los 20 años de edad.

En diez pacientes (el 9'9%) tuvo lugar un segundo trasplante, siendo para estos la media de edad de nueve años, con una mediana de nueve años y medio y un rango entre los tres años y medio y 16 años de edad. En dos pacientes tuvo lugar un tercer trasplante.

El trasplante que se realizó fue en el 35'5% de los casos de tipo intestinal (16 pacientes), el 28'9% hepatointestinal (13 pacientes), el 33'3% de tipo multivisceral (15 pacientes) y uno hepático aislado. Entre los diez pacientes en que se efectuó un segundo trasplante, tres de ellos fueron de tipo intestinal, dos hepatointestinales y cinco de tipo multivisceral. En los dos pacientes que hubo un tercer trasplante, ambos fueron de tipo multivisceral.

Entre los 45 pacientes trasplantados, al final del periodo de estudio habían fallecido 12 (el 26'7%). Entre los 33 supervivientes, 28 (el 90'3%) estaban autónomos y cinco precisaban NPD al final del periodo de estudio.

En 38 pacientes fue posible analizar el tiempo transcurrido entre el momento del inicio de la NP y la realización del primer trasplante, obteniéndose una media de tiempo de dos años y medio, una mediana de 19 meses, y un rango entre tres meses y 10 años. En los nueve pacientes en que se hizo un segundo trasplante, la media de tiempo transcurrido desde el nuevo inicio de la NP y la realización de este trasplante fue de 22 meses, con una mediana de dos años y un rango comprendido entre cinco meses y tres años y medio.

La adquisición de la autonomía digestiva fue posible en el 23'8% de los pacientes (24 casos), mientras que el 76'2% restante (77 pacientes) no lo fue. La media de edad en la que estos pacientes consiguieron la autonomía digestiva fue de tres años y medio, con una mediana de dos años y un rango entre siete meses y 17 años de edad.

Al final del periodo en que se realizó este estudio, el 23'8% de los pacientes (24 casos) seguían todavía con NP domiciliaria, mientras que el 76'2% (77 casos) no, ya fuese por el alcance de la autonomía digestiva, por recepción de un trasplante o por fallecimiento.

La supervivencia global de los pacientes del estudio fue del 77'2% (78 casos), con el fallecimiento del 22'7% (23 casos), 12 de ellos debido a complicaciones tras la realización del trasplante. La edad media del fallecimiento fue de diez años, con una mediana de 23 meses, y un rango entre los siete meses y los 20 años de edad.

Tabla XI. *Evolución clínica global de los pacientes.*

| | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Continuación de la NPD | 23'8% (24 pacientes) | | |
| Autonomía digestiva | 23'8% (24 pacientes) | | |
| Trasplante | 1º: 44'5% (45 pacientes) | 2º: 9'9% (10 pacientes) | 3º: 2% (2 pacientes) |
| Intestinal | 35'5% (16) | 3 | |
| Hepatointestinal | 28'9% (13) | 2 | |
| Multivisceral | 33'3% (15) | 5 | 2 |
| Hepático aislado | 2'2% (1) | | |
| Supervivencia postrasplante | 73'3% (33) | | |
| Autonomía postrasplante | 90'3% (28) | | |
| Supervivencia global | 77'2% (78 pacientes) | | |

1.3. Especificidades de la NP utilizada

La duración media de la NP fue de tres años, con una mediana de 22 meses, y un rango entre tres meses y 16 años.

El 65'3% de los pacientes (66 casos) mantuvieron la NP ciclada en todo momento, mientras que en el 26'7% (27 casos) sólo estuvo ciclada en algún momento de su evolución, y en el 6'9% de los pacientes (7 casos) la NP fue continua a lo largo de toda su evolución. En un paciente no se consiguió recoger este dato.

En los 92 pacientes en que se pudo analizar, el número de horas de ciclado osciló entre ocho y 20 horas, con una media de 12 horas de mínimo y de 15 horas de máximo.

En el 14'9% de los pacientes (15 casos) la NP se administró de forma diaria, mientras que en el 83'2% (84 casos) se pudo administrar a días alternos durante algunos periodos. En un paciente se mantuvo con pauta de días alternos a lo largo de toda su evolución, y de un paciente no hay datos al respecto.

Fue posible analizar los volúmenes calóricos administrados y el reparto porcentual entre los distintos principios inmediatos así como el tipo de solución lipídica utilizado en 100 pacientes, y los datos están recogidos en las **tablas XII y XIII**. En algunos pacientes se utilizaron dos y hasta tres tipos de soluciones lipídicas distintas, según el momento de su evolución, lo cual también se refleja en la **tabla XIII**.

Tabla XII. *Aportes calóricos y reparto entre los principios inmediatos administrados.*

| | Kcal/kg/día | | % Hidratos de carbono | | % Lípidos | | % Proteínas | |
|---------------|-------------|---------|-----------------------|---------|-----------|---------|-------------|---------|
| Mínimo | Media | 48 | Media | 55 | Media | 28 | Media | 15 |
| | Mediana | 48 | Mediana | 55 | Mediana | 30 | Mediana | 15 |
| | Rango | 0 - 95 | Rango | 40 - 70 | Rango | 0 - 40 | Rango | 10 - 20 |
| Máximo | Media | 69 | Media | 56 | Media | 30 | Media | 15 |
| | Mediana | 75 | Mediana | 56 | Mediana | 30 | Mediana | 15 |
| | Rango | 10 -115 | Rango | 45 - 85 | Rango | 10 - 40 | Rango | 10 - 25 |

Tabla XIII. *Tipo de soluciones lipídicas utilizadas.*

| | Smoflipid 20% / Lipoplus 20% | Clinoleic 20% | Lipofundina 20%/ MCT/LCT | Intralipid 20% |
|------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| 1° tipo (100 pacientes) | 37% (37 pacientes) | 30% (30 pacientes) | 27% (27 pacientes) | 6% (6 pacientes) |
| 2° tipo (19 pacientes) | 6 pacientes | 7 pacientes | 6 pacientes | - |
| 3° tipo (3 pacientes) | 3 pacientes | - | - | - |

El tiempo medio transcurrido entre el inicio de la NPD y el mínimo aporte calórico fue de dos años, con una mediana de 13 meses y medio, y un rango entre el periodo neonatal y los 11 años (este dato se consiguió analizar en 82 pacientes).

En todos los pacientes se utilizó Peditrace como solución de aporte de elementos traza, y en 14 pacientes, además, se añadió Oligozinc durante periodos variables de tiempo (meses, años o de forma indefinida). En un paciente se utilizó durante los primeros tres años Oligozinc de forma exclusiva, y posteriormente se utilizó Peditrace. En un paciente se suspendió durante cinco meses el aporte de Vitalipid por niveles elevados de vitaminas A y E.

El 98% de los pacientes (99 casos) asociaban, además de la NP, aportes de nutrientes en forma de nutrición enteral (NE), y dos pacientes se mantuvieron a dieta absoluta. Entre ellos, 31 pacientes asociaron NE trófica en algún momento a lo largo de su evolución, 40 pacientes en forma de nutrición enteral a débito continuo (NEDC) y 67 en forma de NE fraccionada.

1.4. Complicaciones derivadas de la necesidad de NP prolongada y la utilización de catéteres venosos centrales (CVCs)

Se recogieron los datos respecto al número y el tipo de CVCs utilizados en nuestra serie de pacientes, que se han reflejado en la siguiente tabla.

Tabla XIV. *Número y tipo de CVCs.*

| | |
|---|--|
| Nº Total de CVC | 414 (repartidos en 97 pacientes, de los que hay datos) Media: 4'27/paciente Mediana: 4/paciente Rango: 1 – 26. |
| <i>CVC tunelizados (Hickman/Broviac)</i> | 298 (en 96 pacientes) Media y mediana: 3/paciente Rango: 1 – 13. |
| <i>CVC con reservorio subcutáneo (Portacath)</i> | 23 (en 18 pacientes) Media: 1'27/paciente Mediana: 1/paciente Rango: 1 – 3. |
| <i>CVC silásticos ó PICC</i> | 40 (en 25 pacientes) Media: 1'6/paciente Mediana: 1/paciente Rango: 1 – 8. |
| <i>CVC femoral</i> | 18 (en 13 pacientes) 9 pacientes (70%): 1 Rango: 1- 3. |
| <i>Vía transhepática</i> | 8 (en 3 pacientes) 2 pacientes: 1, 1 paciente: 6 |
| <i>CVC no especificados</i> | 29 (en 9 pacientes) Media: 3'22/paciente Mediana: 1/paciente Rango: 1 – 16. |

De los ocho catéteres colocados vía transhepática, mencionar que cinco de ellos se situaron en las venas suprahepáticas y tres en la aurícula derecha.

Dentro de los catéteres ubicados en localizaciones extraordinarias, un catéter tipo Hickman fue situado en una vena colateral y otro en la vena cefálica izquierda. Uno de los catéteres con reservorio subcutáneo fue canalizado a través de la vena safena izquierda y otro a través de un vaso neoformado. En un paciente se produjo un hematoma axilar como complicación de este tipo de acceso vascular.

Presentaron algún episodio de infección sistémica (o sepsis) asociada al CVC el 82'2% de los pacientes (83 casos). Entre ellos, se dieron un total de 320 episodios, con una media de 3'85 episodios por paciente, una mediana de tres episodios por paciente y un rango entre uno y 14 episodios por paciente. En todos los casos en que fue posible se recogieron hemocultivos simultáneos de sangre periférica y de las luces del catéter. Se pudo identificar el germen causante en 236 de estos episodios, con una media y mediana en torno a dos por paciente. Los tipos de germen se especifican en la **tabla XV**.

Teniendo en cuenta la duración de la NPD, esto supone 0'013 episodios de sepsis por paciente y año de NPD, y 2'98 episodios de sepsis por 1000 días de NPD.

Tabla XV. Gérmenes causantes.

| | |
|---|--|
| <i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> (<i>Epidermidis, Hominis</i>) | 95 Infecciones En 54 pacientes (65%) Media: 1'7 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 5 infecciones/paciente |
| <i>Entrobacterias</i> | 44 Infecciones En 30 pacientes (36'1%) Media: 1'47 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 4 infecciones/paciente |
| <i>Cándidas</i> | 38 Infecciones En 29 pacientes (35%) Media: 1'31 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 3 infecciones/paciente |
| <i>Polimicrobiana</i> | 30 Infecciones En 23 pacientes (27'7%) Media: 1'3 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 4 infecciones/paciente |
| <i>Enterococo</i> | 16 Infecciones En 13 pacientes (15'7%) Media: 1'23 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 2 infecciones/paciente |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 Infecciones En 7 pacientes (8'4%) Media: 1'14 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 2 infecciones/paciente |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 4 Infecciones En 3 pacientes (3'6%) Media: 1'33 infecciones/paciente Mediana: 1 infección/paciente Rango: 1 – 2 infecciones/paciente |
| <i>Acinetobacter, Stenotrophomona, Lactobacillus, Streptococcus Bovis, Corynebacterium</i> | Aisladamente en pacientes puntuales |

Todos los episodios de sepsis, confirmados o no, se trataron con antibioterapia intravenosa y/o tratamiento con antifúngicos en los casos en que fue necesario. En algunos casos además, se selló el CVC con antibioterapia (registrado en un paciente en dos ocasiones). De los 83 pacientes referidos que presentaron algún episodio de infección, hubo que retirar el CVC como parte del tratamiento frente a ésta en 54 (el 65%). Fue preciso retirar el CVC en un total de 108 ocasiones, con una mediana de uno y una media de 1'3 retiradas de CVC por paciente que presentó infección, y un rango comprendido entre cero y diez veces por paciente.

Se objetivaron un total de 10 episodios de infección local del catéter (del trayecto y/o del punto de inserción), repartidos entre siete pacientes (el germen causante en cuatro pacientes fue la pseudomona aeruginosa, en un paciente el staphylococcus aureus y en dos pacientes no se especificó).

Como complicaciones infecciosas específicas se objetivó en dos pacientes un episodio de endocarditis bacteriana y en un paciente un episodio de osteomielitis.

En cuanto a las complicaciones mecánicas asociadas al CVC, ocurrieron en el 51'5% de los pacientes (52 casos). Entre ellos, se dieron un total de 141 complicaciones, con una media de 2'71 episodios por paciente, una mediana de dos episodios por paciente y un rango entre uno y 10 episodios por paciente. Se analizó el tipo de complicación mecánica presentada en cada caso, y estos datos se han reflejado en la **tabla XVI**.

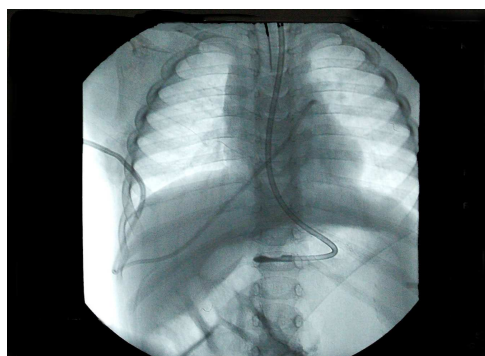
Tabla XVI. *Tipos de complicaciones mecánicas asociadas al CVC.*

| | |
|---------------------------------|---|
| <i>Extravasación</i> | 61 episodios En 37 pacientes (71'1%) Media: 1'65 episodios/paciente Mediana: 1 episodio /paciente Rango: 1 - 4 episodios /paciente |
| <i>Rotura</i> | 25 episodios En 16 pacientes (30'7%) Media: 1'56 episodios/paciente Mediana: 1 episodio/paciente Rango: 1 – 3 episodios/paciente |
| <i>Desplazamiento</i> | 25 episodios En 15 pacientes (28'8%) Media: 1'67 episodios/paciente Mediana: 1 episodio/paciente Rango: 1 – 5 episodios/paciente |
| <i>Infección local</i> | 11 episodios En 7 pacientes (13'5%) Media: 1'57 episodios/paciente Mediana: 1 episodio/paciente Rango: 1 – 3 episodios/paciente |
| <i>Malfuncionamiento</i> | 9 episodios En 7 pacientes (13'5%) Media: 1'28 episodios/paciente Mediana: 1 episodio/paciente Rango: 1 – 3 episodios/paciente |
| <i>Obstrucción</i> | 5 episodios En 4 pacientes (7'7%) Media: 1'25 episodios/paciente Mediana: 1 episodio/paciente Rango: 1 – 2 episodios/paciente |
| <i>Granulomas</i> | 4 episodios En 2 pacientes (3'8%) |

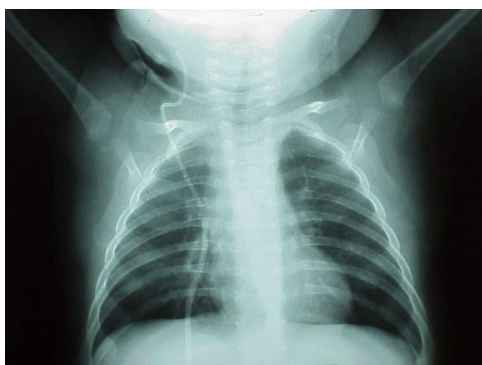
Figura 9. *Ejemplos de catéteres desplazados.*



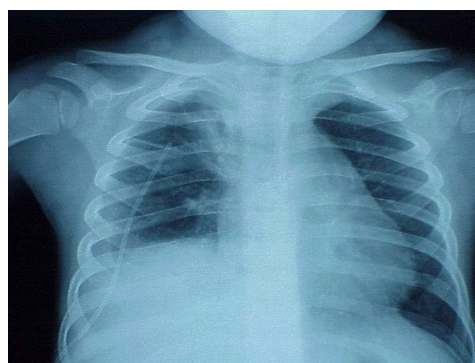
Catéter transhepático y femoral



Catéter transhepático desplazado en arteria pulmonar



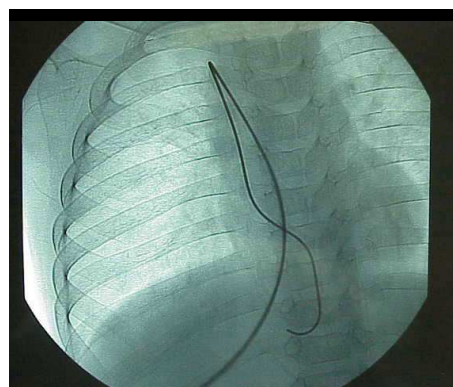
Catéter femoral en vena yugular



Catéter transhepático en espacio pleural



Catéter transhepático en pleura y derrame pleural



Catéter transhepático ubicado intencionadamente en vena ácigos para intentar evitar el riesgo de desplazamiento

Dentro del tratamiento de las complicaciones mecánicas, según el caso fue necesario el recambio del CVC, su reparación de manera conservadora o su retirada definitiva. Estos datos se han detallado en la **tabla XVII**.

Se realizó tratamiento con uroquinasa en tres de los cinco episodios de obstrucción del CVC, dos de ellos además requirieron recambio del catéter y en dos se recambió directamente. El tratamiento de los granulomas fue la extirpación. Las infecciones locales del CVC (del punto de inserción y/o del trayecto) se trataron con antibioterapia local y/o intravenosa según la clínica, y en tres de los pacientes, además, hubo que retirar el catéter.

Tabla XVII. *Tratamiento de las complicaciones mecánicas asociadas al CVC.*

Recambio del CVC

Total: **111**
 En 49 pacientes
 Media: **2'26 recambios/paciente**
 Mediana: 2 recambios/paciente
 Rango: 1 – 10 recambios/paciente

Reparación conservadora del CVC

Total: 12
 En 8 pacientes
 Media: 1'5 reparaciones /paciente
 Mediana: 1 reparación /paciente
 Rango: 1 – 4 reparaciones/paciente

Retirada del CVC

Total: 3
 En 3 pacientes
 Media y mediana: 1 retirada/paciente

El 80'2% de los pacientes (81 casos) presentaron complicaciones hematológicas.

Entre estos, presentaron anemia el 96'3% (78 pacientes), a veces de forma recurrente, teniendo en la mayor parte de los casos un origen multifactorial, en relación con los procesos crónicos. En algunos casos la anemia fue ferropénica, llegando a precisar incluso en alguna ocasión tratamiento con hierro intravenoso y transfusión de concentrado de hematíes. Puntualmente la anemia fue secundaria a sangrado digestivo de origen alto o bajo. Con frecuencia en un mismo paciente se daban cifras de ferritina y porcentajes de saturación de transferrina bajos, normales y altos, según el momento de su evolución.

El 53'1% de los pacientes que tuvieron complicaciones hematológicas (43 casos) asociaron trombocitopenia en su mayoría debido a hiperesplenismo por hipertensión portal. En algunos casos, se dio asociada a procesos infecciosos, en cuyo caso la trombopenia fue transitoria. Se encontró trombocitosis en dos pacientes.

Las alteraciones en la serie blanca se encontraron con menor frecuencia, en el 13'6% de los pacientes (11 casos). No se tuvieron en cuenta las alteraciones propias del periodo agudo de los procesos infecciosos. Se objetivó leucopenia en un total de 10 pacientes, de los cuales ocho fueron en forma de neutropenia, debida en su mayoría a infecciones de repetición y/o hiperesplenismo. Se detectó eosinofilia en un paciente. En algún caso, tanto la leucopenia como la trombopenia, fueron secundarias a tratamientos farmacológicos (ganciclovir/valganciclovir o tratamiento inmunosupresor en relación con la realización de trasplante).

El 65'3 % de los pacientes (66 casos) presentaron alguna complicación metabólica. Entre ellos, el 84'8% (56 pacientes) presentaron alteraciones hidroelectrolíticas (que incluyen episodios de hipoglucemia, hipo e hiperkaliemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipofosforemia, hipo e hipercalcemia, acidosis y alcalosis metabólica). De especial interés, mencionar que en tres pacientes se dieron varios episodios de acidosis D-láctica y un paciente presentó un episodio de tetania secundario a hipocalcemia.

En el 37'9% (25 pacientes) se objetivó alguna alteración en el perfil lipídico (en 23 pacientes hipertrigliceridemia y en siete hipercolesterolemia).

El 88'1% de los pacientes (89 casos) presentaron complicaciones hepatobiliares. Entre ellos, 85 pacientes (el 95'5%) tuvieron hipertransaminasemia de forma puntual, intermitente o persistente, 50 pacientes (el 56'2%) colestasis, cuatro pacientes hepatomegalia aislada, 49 pacientes (el 55%) datos clínicos sugestivos de hipertensión portal (incluyendo uno o varios de los siguientes datos: hepatoesplenomegalia, ascitis, coagulopatía - actividad de protrombina baja-, sangrado digestivo alto secundario a varices esofágicas o bajo y epistaxis) y en 11 pacientes (el 12'4%) se objetivó litiasis en la vía biliar (barro biliar o colelitiasis única o múltiple en vesícula o colédoco). Tres pacientes presentaron un episodio de colangitis aguda.

Los episodios de hemorragia digestiva llegaron a darse en 10 pacientes, en cinco de ellos el sangrado fue alto, en tres fue bajo y en dos pacientes fue alto y bajo.

Se realizó biopsia hepática en el 67'3% de los pacientes (68 casos). Exceptuando dos pacientes en los que el resultado de la biopsia fue normal y un paciente en que no fue valorable por obtenerse fibrosis subcapsular, los demás casos en que se hizo la biopsia se encontraron lesiones compatibles con utilización de NP prolongada (entendiendo dentro de esto los siguientes hallazgos: citolisis, esteatosis o colestasis lobulillar junto con inflamación portal en menor o mayor medida, proliferación ductal, macrófagos cargados de pigmento PAS positivo, y en ocasiones acumulación de pigmento férrico). El grado de fibrosis encontrado se clasificó como mínimo o leve, moderado, intenso (fibrosis puenteante) y cirrosis.

Entre los 65 pacientes, se encontró ausencia de fibrosis en ocho (el 12'3%), fibrosis leve o moderada en 23 pacientes (el 35'4% en cada grupo), fibrosis intensa en nueve (el 13'8%) y cirrosis en dos pacientes (el 3% restante). En 15 pacientes se realizó posteriormente una segunda biopsia hepática, encontrándose ausencia de fibrosis en siete, fibrosis moderada en cuatro pacientes y fibrosis intensa en otros cuatro.

Tabla XVIII. *Complicaciones derivadas de la utilización de NP prolongada y CVCs.*

| | | |
|--|--------------|----------------|
| Complicaciones infecciosas | 90 pacientes | (89'1%) |
| Sistémicas | 83 pacientes | (82'2%) |
| Locales | 7 pacientes | (6'9%) |
| Complicaciones mecánicas | 52 pacientes | (51'5%) |
| Extravasación | 37 | (71'1) |
| Rotura | 16 | (30'7) |
| Desplazamiento | 15 | (28'8) |
| Malfuncionamiento | 7 | (13'5) |
| Obstrucción | 4 | (7'7) |
| Granulomas | 2 | (3'8) |
| Complicaciones hematológicas | 81 pacientes | (80'2%) |
| Anemia | 78 | (96'3) |
| Trombocitopenia | 43 | (53'1) |
| Leucopenia | 10 | (12'3) |
| Complicaciones metabólicas | 66 pacientes | (65'3%) |
| Hidroelectrolíticas | 56 | (84'8) |
| Hipercolesterolemia/Hipertrigliceridemia | 25 | (37'9) |
| Complicaciones hepatobiliares | 89 pacientes | (88'1%) |
| Hipertransaminasemia | 85 | (95'5) |
| Colestasis | 50 | (56'2) |
| Hipertensión portal | 49 | (55) |
| Litiasis vía biliar | 11 | (12'4) |

Como peculiaridad, 21 pacientes asociaban una o varias alteraciones nefrourológicas (infecciones de orina, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, duplicidad piélica o ureteral, megavejiga, síndrome de Berdon, riñón malrotado, ectopia renal, litiasis renal o tumor de Wilms).

En 17 pacientes se objetivó trombosis venosa, y en su mayor parte de varios accesos venosos centrales. En 2 pacientes se detectaron alteraciones en la coagulación de tipo procoagulante (uno con un déficit del factor V de la coagulación que no presentó trombosis venosa y otro con un déficit de proteína S que presentó trombosis en la vena innominada e iliaca externa derecha, pero que no se produjo asociada al CVC).

1.5. Necesidad de hospitalización

Todos los pacientes del estudio precisaron ingreso hospitalario por un motivo u otro, y en su mayoría en varias ocasiones. Las causas más relevantes de los episodios de ingreso, su frecuencia y duración se han recogido en la **tabla XIX**.

Tabla XIX.

Necesidad de hospitalización: causas más relevantes, frecuencia y duración.

| Infecciones sistémicas | | 60 pacientes (59'4%) | | | |
|---------------------------------|-----------------|----------------------|----------------|----------------|--|
| 154 episodios de ingreso | | | | | |
| Media (ingresos/paciente): | | 2'57 | | | |
| Mediana (ingresos/paciente): | | 2 | | | |
| Rango (ingresos/paciente): | | 1-11 | | | |
| Duración | 1º ingreso (49) | 2º ingreso (23) | 3º ingreso (7) | 4º ingreso (2) | |
| Media (días/ingreso): | 15 | 20 | 40 | 45 | |
| Mediana (días/ingreso): | 15 | 20 | 40 | | |
| Rango (días/ingreso): | 4-70 | 14-30 | 20-75 | 30-60 | |
| Complicaciones mecánicas | | 31 pacientes (30'7%) | | | |
| 54 episodios de ingreso | | | | | |
| Media (ingresos/paciente): | | 1'74 | | | |
| Mediana (ingresos/paciente): | | 1 | | | |
| Rango (ingresos/paciente): | | 1- 4 | | | |
| Duración | 1º ingreso (28) | 2º ingreso (11) | 3º ingreso (5) | | |
| Media (días/ingreso): | 6'32 | 5 | 3'8 | | |
| Mediana (días/ingreso): | 2 | 3 | 3 | | |
| Rango (días/ingreso): | 1-45 | 2-22 | 2-7 | | |
| Complicaciones hepatobililiares | | 12 pacientes (11'9%) | | | |
| 20 episodios de ingreso | | | | | |
| Media (ingresos/paciente): | | 1'67 | | | |
| Mediana (ingreso/paciente): | | 1 | | | |
| Rango (ingresos/paciente): | | 1 y 4 | | | |
| Duración | 1º ingreso (10) | 2º ingreso (1) | | | |
| Media (días/ingreso): | 26'6 | | | | |
| Mediana (días/ingreso): | 17'5 | | | | |
| Rango (días/ingreso): | 2-80 | 25 | | | |

| | |
|---|----------------------|
| Alteraciones hidroelectrolíticas | 16 pacientes (15'8%) |
|---|----------------------|

17 episodios de ingreso

Rango (ingreso/paciente): 1-2

| | |
|--------------------------------|-----------------------|
| Duración | 1º ingreso (8) |
| Media (días/ingreso): | 12'7 |
| Mediana (días/ingreso): | 8'5 |
| Rango (días/ingreso): | 2-30 |

| | |
|----------------------------|--------------------|
| Infecciones locales | 2 pacientes (1'9%) |
|----------------------------|--------------------|

2 episodios de ingreso

1 ingreso/paciente.

Duración (1 paciente): 5 días

| | |
|---------------------|----------------------|
| Otras causas | 75 pacientes (74'2%) |
|---------------------|----------------------|

162 episodios de ingreso

Media y mediana (ingresos/paciente): 2

Rango (ingresos/paciente): 1-5

| | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Duración | 1º ingreso (64) | 2º ingreso (34) | 3º ingreso (20) | 4º ingreso (7) |
| Media (días/ingreso): | 57'5 | 45 | 35 | 15 |
| Mediana (días/ingreso): | 42'5 | 22 | 35 | 15 |
| Rango (días/ingreso): | 1-270 | 1-270 | 1-120 | 1-60 |

Dentro de las causas de ingreso reflejadas en la tabla anterior como “otras causas” se encuentran entre las más relevantes: ingreso para estudio diagnóstico y valoración nutricional del paciente, episodios de obstrucción y pseudoobstrucción intestinal, anemización, sangrado digestivo, realización de trasplante, realización de biopsia hepática y viriasis. La realización del estudio de candidato a trasplante constituyó otro motivo de ingreso importante, ya que se efectuó en 75 pacientes, y en muchos de ellos fue el primero en el inicio del seguimiento.

1. 6. Valoración nutricional

En cuanto al estudio de parámetros nutricionales, se analizaron los datos disponibles de peso, talla e índice de masa corporal [expresado en desviaciones estándar (DS)] al inicio y al final del periodo de seguimiento, así como los valores analíticos obtenidos en la primera determinación documentada de albúmina sérica, prealbúmina y proteína transportadora de retinol (RBP). También se analizaron los datos disponibles de vitaminas liposolubles (A, E, D), niveles de PTH y elementos traza (cobre y zinc), obtenidos en la primera determinación.

Todo ello se ha reflejado en la **tabla XX**.

Tabla XX. Valoración nutricional: parámetros clínicos y analíticos.

| Al inicio del seguimiento (1) | | Al final del seguimiento (2) |
|--|--|--|
| Peso* (DS) 1: 100 pacientes 2: 96 pacientes | Media: -2'4 Mediana: -2'4 Rango: -5'71 - +0'72 | Media: -2'5 Mediana: -2'5 Rango: -5'95 - +1'25 |
| Talla* (DS) 1: 71 pacientes 2: 85 pacientes | Media: -2'14 Mediana: -2'05 Rango: -10'12 - +2'83 | Media: -3'05 Mediana: -2'74 Rango: -9'55 - +0'88 |
| IMC* (DS) 1: 71 pacientes 2: 85 pacientes | Media: -1'8 Mediana: -1'8 Rango: -5'35 - +2'34 | Media: -1'45 Mediana: -1'45 Rango: -5'2 - +2'63 |
| Albúmina 1: 83 pacientes | Normal: 70% (58 casos) Baja: 30% (25 casos) | |
| Prealbúmina 1: 61 pacientes | Normal: 43% (26 casos) Baja: 52% (32 casos) Alta: 5% (3 casos) | |
| RBP 1: 60 pacientes | Normal: 43'3% (26 casos) Baja: 53'3% (32 casos) Alta: 3'3% (2 casos) | |

| | |
|---|---|
| Vitamina A 1: 60 pacientes | Normal: 91'6% (55 casos) Baja: 8'4% (5 casos) |
| Vitamina E 1: 60 pacientes | Normal: 90% (54 casos) Baja: 8'3% (5 casos) Alta: 1'7% (1 caso) |
| Vitamina D 1: 44 pacientes | Normal: 66% (29 casos) Baja: 34% (15 casos) |
| PTH 1: 38 pacientes | Normal: 60'5% (23 casos) Baja: 7'9% (3 casos), Alta: 31'6% (12 casos) |
| Cobre 1: 58 pacientes | Normal: 88% (51 casos) Bajo: 10'3% (6 casos) Alto: 1'7% (1 caso) |
| Zinc 1: 55 pacientes | Normal: 87'3% (48 casos) Bajo: 10'9% (6 casos) Alto: 1'8% (1 caso) |

**- 2 DS equivale, aproximadamente, al percentil 3 en las medidas correspondientes.*

Se objetivó déficit de vitamina B12 en un paciente, déficit de vitamina C en otro paciente, y dos de los pacientes que presentaron déficit de zinc presentaron secundariamente alteraciones cutáneo-mucosas.

Ocho pacientes fueron diagnosticados de hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D, y tres de ellos, además, asociaban datos clínicos de raquitismo. Se detectó hipotiroidismo en ocho pacientes, subclínico en la mayoría, y en uno de ellos el hipotiroidismo era de origen central.

2. Estudio analítico

2.1. Asociación entre patología de base y desarrollo de complicaciones

Se analizó la posible asociación de síndrome de intestino corto (SIC) y pseusoobstrucción intestinal crónica con el desarrollo de hepatopatía (entendiendo como tal, alguna alteración clínica, analítica o histológica sugestiva), obteniéndose un resultado estadísticamente significativo ($p = 0'002$). No se tuvieron en cuenta los pacientes que presentaban más de una patología de base asociada (se analizaron 83 pacientes en total).

Es decir, según el resultado obtenido, puede decirse que los pacientes con SIC desarrollan hepatopatía con más frecuencia que los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica.

En cambio, al analizar este mismo grupo de pacientes con la posibilidad de supervivencia, no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($p > 0'05$). Es decir, según los datos obtenidos, no puede decirse que la supervivencia sea diferente en los pacientes con SIC que en los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica, aunque parece que la tendencia es que la supervivencia sea menor entre los que presentan SIC.

Por otra parte, tampoco puede afirmarse que los niños con pseudoobstrucción intestinal crónica (10 pacientes) desarrollen con mayor frecuencia episodios de sepsis que los niños que presentan otra patología de base (71 pacientes) ($p > 0'05$), aunque al comparar ambos grupos la tendencia de estos a presentar episodios de sepsis sí parece mayor. No se tuvieron en cuenta los niños que tuvieron pseudoobstrucción intestinal crónica asociada a otra patología intestinal de base (3 pacientes).

Tabla XXI. Asociación entre patología de base y desarrollo de complicaciones.

| Patología de base | Complicaciones hepatobiliares | | | |
|----------------------------|-------------------------------|---------|-------|-----------------|
| | Sí | No | Total | [Pacientes (%)] |
| SIC | 68 (93'2) | 5 (6'8) | 73 | $(p = 0'002)$ |
| Pseudoobs. Intest. Crónica | 5 (50) | 5 (50) | 10 | |

| Patología de base | Supervivencia | | | |
|----------------------------|---------------|-----------|-------|--------------|
| | Sí | No | Total | |
| SIC | 63 (83'3) | 10 (13'7) | 73 | $(p > 0'05)$ |
| Pseudoobs. Intest. Crónica | 10 (100) | 0 | 10 | |

| Patología de base | Nº episodios de sepsis/paciente | | | |
|----------------------------|---------------------------------|---------|-------|--------------|
| | Media | Mediana | Rango | |
| Pseudoobs. Intest. Crónica | 5'44 | 5 | 1-14 | $(p > 0'05)$ |
| Otra | 3'56 | 3 | 1-11 | |

2.2. Asociación entre características de la NP y desarrollo de complicaciones

Se analizó la posible asociación entre distintas características de la NP (edad al inicio de la NP, duración, aportes calóricos máximos, tipo de solución lipídica empleada, pauta de administración) y el desarrollo de complicaciones hepatobiliares o infecciosas, descrito a continuación.

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre el inicio precoz de la NP (menos de un año de edad) y mayor frecuencia de desarrollo de hepatopatía ($p = 0'002$), así como con la aparición de hepatopatía más grave (entendiendo como tal, desarrollo de colestasis, hipertensión portal y fibrosis intensa o cirrosis en la biopsia hepática) ($p = 0'004$).

En cambio, no puede decirse lo mismo de la asociación entre el inicio precoz de la NP y mayor frecuencia de episodios de sepsis, donde no se encontraron hallazgos estadísticamente significativos ($p > 0'05$). A pesar de esto, la tendencia en el grupo donde se inició de forma precoz la NP es a presentar mayor número de episodios de sepsis.

Al analizarse la posible relación entre mayor duración de la NP y mayor desarrollo de hepatopatía no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($p > 0'05$). A pesar de esto, si comparamos la mediana de duración de la NP en el grupo de pacientes que presentó hepatopatía y el que no lo hizo, esta fue discretamente mayor en grupo que desarrolló hepatopatía.

De la misma manera, tampoco se obtuvo significación estadística cuando se analizó duración de NP y desarrollo de hepatopatía grave. En este caso, se observó una tendencia a presentar hepatopatía grave en los casos de NP menos prolongada, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto es debido a que los que tienen hepatopatía más grave se incluyen antes para la realización de trasplante, y por tanto finalizan antes la utilización de NP.

Tabla XXII. Asociación entre tiempo de NP y desarrollo de complicaciones.

| Inicio precoz de NP (< 1 año de edad) | Complicaciones hepatobiliares | | | |
|---|-------------------------------|---------|-------|-----------------|
| | Sí | No | Total | [Pacientes (%)] |
| Si | 76 (93'8) | 5 (6'2) | 81 | $(p = 0'002)$ |
| No | 13 (65) | 7 (35) | 20 | |

| Inicio precoz de NP | Hepatopatía grave | | | |
|---------------------|-------------------|-----------|-------|---------------|
| | Sí | No | Total | |
| Si | 53 (65'4) | 28 (34'6) | 81 | $(p = 0'004)$ |
| No | 6 (30) | 14 (70) | 20 | |

| Inicio precoz de NP | Nº episodios de sepsis/paciente | | | |
|---------------------|---------------------------------|---------|--------|--------------|
| | Media | Mediana | Rango | |
| Si | 3'97 | 3 | 1 – 14 | $(p > 0'05)$ |
| No | 2'75 | 2'5 | 1 – 5 | |

| Duración de NP (meses) | Complicaciones hepatobiliares | | |
|---------------------------|-------------------------------|---------|--------------|
| | Sí | No | |
| Media | 35'29 | 39'17 | $(p > 0'05)$ |
| Mediana | 23 | 18 | |
| Rango | 1 – 192 | 4 - 180 | |

| Duración de NP | Hepatopatía grave | | |
|----------------|-------------------|---------|--------------|
| | Sí | No | |
| Media | 29'81 | 44'10 | $(p > 0'05)$ |
| Mediana | 18 | 24 | |
| Rango | 5 – 192 | 1 - 180 | |

No puede decirse que exista relación entre mayores aportes calóricos en la NPD y el desarrollo de hepatopatía, así como tampoco puede afirmarse que la pauta de administración de la NPD (ciclada y/o a días alternos vs continua a lo largo de toda su evolución) influya en el desarrollo de hepatopatía ($p > 0'05$). A pesar de no ser estadísticamente significativo, la tendencia que se observa es de mayor desarrollo de hepatopatía cuando los aportes calóricos son mayores y cuando la pauta de administración es continua.

Tampoco se obtuvieron hallazgos estadísticamente significativos en la asociación entre el tipo de composición de lípidos utilizada (en los pacientes en los que se utilizó más de un tipo de lípidos a lo largo de su evolución sólo se tuvo en cuenta la primera utilizada) y la aparición de alteraciones hepatobiliares.

Tampoco se observó de forma significativa una menor aparición de complicaciones hepatobiliares graves al utilizar durante todo el periodo fórmulas ricas en aceites de pescado (Smof/Lipoplus), aunque la tendencia observada es que estas complicaciones sí sean menos frecuentes con este tipo de fórmulas.

Tabla XXIII. Asociación entre aportes de NP y desarrollo de complicaciones.

| Volumen calórico (Kcal/Kg/día) | Complicaciones hepatobiliares | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------|--------------|
| | Sí | No | |
| Media | 70 | 58'18 | $(p > 0'05)$ |
| Mediana | 75 | 45 | |
| Rango | 30 – 115 | 10 – 100 | |

| Pauta de administración | Complicaciones hepatobiliares | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|----------|-------|-----------------|
| | Sí | No | Total | [Pacientes (%)] |
| Ciclada y/o a días alternos | 57 (86'4) | 9 (13'6) | 66 | $(p > 0'05)$ |
| Continua | 30 (96'8) | 1 (3'2) | 31 | |

| Tipo de lípidos | Complicaciones hepatobiliares | | | |
|------------------------|-------------------------------|----------|-------|--------------|
| | Sí | No | Total | |
| Clinoleic 20% | 28 (93'3) | 2 (6'7) | 30 | $(p > 0'05)$ |
| Smof/Lipoplus | 33 (89'2) | 4 (10'8) | 37 | |
| Lipofundina 20% | 23 (85'2) | 4 (14'8) | 27 | |
| Intralipid 20% | 5 (89) | 1 (11) | 6 | |

| Lípidos con aceite de pescado (Smof/Lipoplus) | Hepatopatía grave | | | |
|--|-------------------|-----------|-------|--------------|
| | Sí | No | Total | |
| Sí | 21 (55'3) | 17 (44'7) | 38 | $(p > 0'05)$ |
| No | 30 (68'2) | 14 (31'8) | 44 | |

2. 3 Asociación entre complicaciones

En el análisis realizado, no se ha encontrado significación estadística entre la presencia de mayor número de episodios de sepsis y el desarrollo de hepatopatía más grave. Se observó una frecuencia de episodios de sepsis similar en niños con y sin hepatopatía grave.

En cambio, se ha encontrado relación estadísticamente significativa ($p = 0'013$) en los niños con datos bioquímicos sugestivos de hepatopatía grave (colestasis y/o hipertensión portal) y mayor grado de lesión en la biopsia hepática (fibrosis moderada, intensa o cirrosis objetivada en algún momento de su evolución).

Tabla XXIV. Asociación entre complicaciones.

| Nº episodios de sepsis/paciente | Hepatopatía grave | | |
|---------------------------------|-------------------|--------|--------------|
| | Sí | No | |
| Media | 3'71 | 4'09 | $(p > 0'05)$ |
| Mediana | 3 | 3'5 | |
| Rango | 1 - 13 | 1 - 14 | |

| Hepatopatía grave (Hallazgos bioquímicos) | Mayor lesión histológica | | | [Pacientes (%)] |
|--|--------------------------|-----------|-------|-----------------|
| | Sí | No | Total | |
| Sí | 32 (68'1) | 15 (31'9) | 47 | $(p = 0'013)$ |
| No | 7 (35) | 13 (65) | 20 | |

2. 4. Asociación entre datos clínicos y marcadores analíticos nutricionales

No se obtuvo de manera estadísticamente significativa ($p > 0'05$) correlación entre ninguno de los signos clínicos nutricionales estudiados [percentiles de peso e IMC al inicio del seguimiento (P^1 , IMC^1)] y los marcadores nutricionales analíticos analizados [primera determinación objetivada de albúmina, prealbúmina y RPB (1)]. La relación entre el percentil de peso y los niveles de prealbúmina es la única asociación donde se encontró una discreta correlación positiva.

Tabla XXV. Asociación entre datos clínicos y marcadores analíticos nutricionales.

| P¹ > ó = P3* | Albúmina ¹ | | | [Pacientes (%)] |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|-------|------------------------|
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 21 (74'2) | 8 (27'6) | 29 | (p > 0'05) |
| No | 37 (68'5) | 17 (31'5) | 54 | |
| P¹ > ó = P3 | Prealbúmina ¹ | | | |
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 13 (54'2) | 11(45'8) | 24 | (p > 0'05) |
| No | 16 (43'2) | 21 (56'8) | 37 | |
| P¹ > ó = P3 | RPB ¹ | | | |
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 11 (45'8) | 13 (54'2) | 24 | (p > 0'05) |
| No | 17 (47'2) | 19 (52'8) | 36 | |
| IMC¹ > ó = P3* | Albúmina ¹ | | | |
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 25 (75'8) | 8 (24'2) | 33 | (p > 0'05) |
| No | 17 (58'6) | 12 (41'4) | 29 | |
| IMC¹ > ó = P3 | Prealbúmina ¹ | | | |
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 14 (50) | 14 (50) | 28 | (p > 0'05) |
| No | 10 (50) | 10 (50) | 20 | |
| P¹ > ó = P3* | RPB ¹ | | | |
| | Normal/Alta | Baja | Total | |
| Sí | 12 (42'9) | 16 (57'1) | 28 | (p > 0'05) |
| No | 10 (46'8) | 9 (53'2) | 19 | |

*P¹, IMC ¹ > ó = P3: Percentil de peso e IMC al inicio del seguimiento mayor o igual al percentil 3, es decir, mayor o igual a -2 DS.

Por último, también se analizó la posible relación entre mantener una NP prolongada (considerando esta un periodo superior a dos años) y niveles bajos de vitamina D (ya fuese asociada o no a hiperparatiroidismo, raquitismo u osteoporosis), pero no encontró correlación entre ambos parámetros. La mayoría de los pacientes en los que se estudiaron las cifras de vitamina D en sangre, estas eran normales, independientemente de si la duración de la NP era mayor o menor a dos años.

Tabla XXVI. *Asociación entre duración prolongada de NP y déficit de Vitamina D.*

| NP > 2 años | Déficit de vitamina D | | | [Pacientes (%)] |
|-------------|-----------------------|-----------|-------|-----------------|
| | Sí | No | Total | |
| Sí | 10 (37) | 17 (63) | 27 | (p > 0'05) |
| No | 6 (35'3) | 11 (64'7) | 17 | |

VI. DISCUSIÓN

1. Patología de base y aportes nutricionales

La utilización de NP es clave en el tratamiento de los pacientes con fracaso intestinal. La posibilidad de realizarlo en su domicilio facilita su rehabilitación social, mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, y disminuye los costes sanitarios. Debido a que la prevalencia y experiencia de su utilización son bajas, muchos de los pacientes se reúnen en centro especializados donde existen equipos multidisciplinares que se encargan de su seguimiento, con el objetivo de optimizar los resultados en su evolución ^(129, 132, 141). En España no existen unidades de referencia en NPD, pero existe una Unidad de Rehabilitación intestinal en el Hospital Universitario La Paz, donde se deriva un gran número de pacientes del territorio español ⁽⁹⁾, que han sido el motivo de nuestro estudio.

1.1 Patología de base

De los 101 pacientes de nuestra serie que fueron incluidos en el programa de NPD, todos tuvieron como causa una indicación digestiva, exceptuando un único paciente que presentaba como patología de base un síndrome de depleción de ADN mitocondrial con déficit de complejo IV de la cadena respiratoria. La mayoría sufrieron procesos congénitos o adquiridos en el periodo neonatal. Al igual que en otras series publicadas en la literatura, el SIC es la patología de base que se dio con más frecuencia (siendo el vólvulo intestinal sobre malrotación intestinal y la NEC su origen más frecuente), seguido sucesivamente de los trastornos gastrointestinales de origen motor, la diarrea grave rebelde y la enfermedad de Crohn. ^(1,7,8)

En la mayor parte de los pacientes la NP se inició en el periodo neonatal, inmediatamente después del debut de la patología de base. Al preverse una situación de fracaso intestinal prolongado fueron incluidos dentro del programa de NPD ⁽¹⁰⁾, dándose de alta a los pocos meses, cuando el paciente estaba clínicamente estable y las familias o cuidadores habían sido adecuadamente entrenados, coincidiendo con lo recomendado en la literatura ^(96, 131). Su duración media fue de tres años. Se mantuvo, según el caso, hasta la recuperación y adaptación intestinal, hasta la realización de trasplante intestinal por aparición de complicaciones o hasta el fallecimiento del paciente.

1.2 Aportes nutricionales

Siguiendo lo recomendado en la literatura, la NP se pautó de manera individualizada en cada paciente según los requerimientos específicos en cada situación, y se preparó en el servicio de farmacia del hospital para garantizar la estabilidad de las soluciones, utilizando filtro de 1'2 μm y emulsiones de tipo “todo en uno” (4,6,11). La infusión se realizó a través de bombas volumétricas, que garantizan mayor precisión, seguridad y autonomía. (6)

Exceptuando un pequeño porcentaje de pacientes en que fue necesario mantener una pauta continua de NP, en la mayoría se mantuvo una NP cíclica a lo largo de casi toda su evolución, y en muchos casos, además, se consiguió mantener una pauta a días alternos durante periodos variables de tiempo. El número de horas de ciclado osciló entre un mínimo de ocho y un máximo de 20 horas, disminuyendo la velocidad de infusión al inicio y al final de la administración para prevenir la hipo e hiperglucemia. La administración cíclica de la NPD es más fisiológica y permite que las actividades diarias no sean interrumpidas, ya que se suele administrar durante la noche. El número de horas de ciclado depende de las necesidades y de la tolerancia individual de cada paciente. (10,31,32)

Casi la totalidad de los pacientes recibieron además de la NP aportes enterales, en forma de NE trófica, NEDC o fraccionada, según la tolerancia individual. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de la NPD y el mínimo aporte calórico fue de dos años. Mantener el aporte enteral es clave y fundamental para prevenir las complicaciones hepáticas porque evita la atrofia intestinal, disminuye la translocación bacteriana, acorta la duración de la NPD y contribuye a disminuir el desarrollo de colestasis. (105)

Las necesidades calóricas se establecieron teniendo en cuenta la edad, el estado nutricional, la patología de base y la existencia de procesos intercurrentes. Generalmente cuando se utiliza NP se necesita un 10-20% menos del volumen calórico suministrado por la NE. Si el volumen calórico es muy alto se facilita la síntesis y almacenamiento de grasas, situación tan desfavorable como el catabolismo inducido por el aporte calórico insuficiente.

También es fundamental que la relación energético-proteica sea correcta, buscando conseguir una relación óptima de 150-200:1 (calorías no nitrogenadas por cada gramo de nitrógeno) ^(4, 11). A todos los pacientes se les administraron soluciones que mantenían una proporción similar a la recomendada entre los distintos principios inmediatos, intentando evitar la hiperalimentación ⁽¹¹⁾. El rango de calorías administradas osciló entre un mínimo de 50 y un máximo de 70 Kcal/Kg/día, con un aporte medio de calorías del 55% en forma de hidratos de carbono, 30% de lípidos y 15% en forma de proteínas.

Todos los pacientes se monitorizaron con controles analíticos seriados, más o menos frecuentes según la situación clínica de cada uno. En todos los casos la NP se suplementó con soluciones intravenosas estándar para la población pediátrica de vitaminas liposolubles e hidrosolubles y de elementos traza disponibles en nuestro país (Soluvit, Vitalipid, Peditrace y/o OligoZinc) ^(6, 10). En algún paciente puntual fue necesario suspender de forma transitoria los aportes de Vitalipid por niveles plasmáticos elevados de vitaminas liposolubles, o añadirse OligoZinc por niveles deficientes de zinc, pero es importante tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de estos elementos son orientativas, ya que no son un fiel reflejo de las concentraciones tisulares.

Los tipos de emulsiones lipídicas que se utilizaron con más frecuencia fueron las enriquecidas en aceite de pescado (Smof y Lipoplus), que contienen una mezcla de LCT y MCT, y especialmente ácidos grasos de tipo omega 3. Según varios estudios realizados, se ha relacionado este tipo de ácidos grasos con un efecto antioxidante, antiinflamatorio, y hepatoprotector ^(13,17). Aunque aún son necesarios más estudios, los resultados obtenidos hasta el momento son alentadores, y parece que este tipo de soluciones lipídicas pueden mejorar la evolución de las complicaciones hepatobiliares asociadas a la NP, sin desarrollo de déficit de ácidos grasos esenciales o retraso en el crecimiento. ^(19, 20, 21)

Para su administración se utilizaron en todos los casos accesos vasculares centrales, que son de mayor duración y tienen mayor capacidad para administrar nutrientes que los catéteres periféricos. ⁽³³⁾

En relación con procesos agudos sobreañadidos que condicionaban aumento en las pérdidas digestivas, fueron necesarios de forma ocasional accesos periféricos adicionales para mantener un adecuado estado de hidratación.

En la mayor parte de los pacientes se utilizaron CVC tunelizados de una o varias luces (tipo Hickman o Broviac) con acceso a través de la yugular interna o subclavia, derechas en la mayor parte de los casos, y colocación de la punta del catéter en la cava superior o en la entrada de la aurícula derecha, para intentar minimizar los episodios de trombosis o malfuncionamiento ^(34, 35, 36). La colocación y manipulación del catéter se efectuó mediante técnicas estériles ⁽³⁸⁾, y su ubicación se confirmó radiológicamente en todos los casos. Comprobada la localización correcta, se fijaban posteriormente para intentar evitar desplazamientos o extracciones accidentales. ^(33, 39)

El número total de CVC por paciente (4'27, con una media de tres CVC tunelizados en cada paciente) fue mayor del mencionado en otras series de la literatura (1'4 CVC por paciente) ⁽¹⁴¹⁾. Les siguieron en frecuencia los catéteres silásticos o los tipo PICC, y en tercer lugar los de reservorio subcutáneo. Todos ellos tienen mayor riesgo de infección que los catéteres tunelizados, aparte de la limitación en la edad y el tamaño de las vías para los PICC. ^(9,41)

Recaltar que en tres pacientes de nuestra serie fue preciso colocar el CVC vía transhepática para poder administrar la NP (cinco catéteres se ubicaron en las venas suprahepáticas y tres en la aurícula derecha), debido a la pérdida del resto de los accesos venosos más comúnmente utilizados por complicaciones recurrentes en los mismos. Según lo descrito en la literatura, la tasa global de complicaciones asociadas a la utilización de catéteres transhepáticos es similar a la descrita en las vías de acceso convencionales (5%), pero hay muy pocos casos descritos en la literatura. ^(42, 45, 46)

Se realizaron evaluaciones periódicas del estado nutricional. El peso y la talla estaban por debajo de lo normal tanto al inicio como al final del periodo de seguimiento (entre -2 y -3 DS) teniendo como referencia los valores antropométricos estimados en la población española en el año 2010 ⁽¹³⁶⁾. En cambio, todos los parámetros nutricionales bioquímicos analizados (albúmina, prealbúmina, RBP, vitaminas liposolubles, cobre y zinc) se encontraron con más frecuencia en rango normal.

No se encontró asociación entre los parámetros nutricionales clínicos y analíticos en el estudio realizado, exceptuando una discreta correlación positiva entre los percentiles de peso y los niveles de prealbúmina, pero sin significación estadística.

2. Complicaciones asociadas a la NP prolongada y a los CVCs

A diferencia de otras series publicadas en la literatura en que las infecciones sistémicas (90%) o las complicaciones mecánicas (52%) son el grupo de complicaciones que se da con más frecuencia ^(49, 60, 95), en nuestra serie de pacientes fueron las complicaciones hepatobiliares las más frecuentes (88%), seguidas en segundo y tercer lugar de las infecciones sistémicas (82'2%) y de las complicaciones hematológicas (80'2%).

En esto pudo haber influido que, en nuestro caso, se tuvieron en cuenta dentro del grupo de complicaciones hepatobiliares no sólo las alteraciones hepáticas más graves (como la colestasis o la hipertensión portal), sino también la hipertransaminasemia y la formación de litiasis en la vía biliar. Además, también influye el hecho de que muchos se trasladan a nuestro servicio con hepatopatía avanzada.

Por otra parte, si consideramos dentro del grupo de complicaciones infecciosas no sólo las sistémicas sino también las infecciones localizadas del catéter, las infecciones constituirían el grupo de complicaciones más frecuente también en nuestra serie (89'1%).

En cualquier caso, al igual que en otras series publicadas, las complicaciones infecciosas constituyeron sin duda la causa más frecuente de ingreso hospitalario (59'4%, con una media de 2'5 ingresos/paciente). ^(60, 61)

2.1. Sepsis

El número de episodios de sepsis fue de 0'013 por paciente y año de NPD, y de 2'98 por 1000 días de NPD, cifras dentro del rango publicado en otras series (de 0,5 a 4 por 1000 días de NP) ^(61,62,63). La media de episodios de sepsis por paciente fue de alrededor de tres. En nuestra serie de pacientes, los que presentan pseudoobstrucción intestinal crónica como patología de base tienen mayor tendencia a presentar episodios de sepsis que los pacientes con otras patologías de base, aunque no se obtuvo significación estadística en el estudio realizado. Esto pudo deberse a falta de potencia estadística, al tratarse de un tamaño muestral pequeño (10 pacientes).

La infección se debe generalmente a la colonización del catéter venoso central, especialmente del cabezal del catéter, en los que son permanentes. Por esta razón, los *staphylococcus coagulasa negativos* constituyen los gérmenes más frecuentes (65%) tanto en nuestra serie como en otras de la literatura ^(6, 70). Les siguen en frecuencia las *enterobacterias* (36'1%) y las *cándidas* (35%), en cuyo caso la infección es debida probablemente a un mecanismo de translocación bacteriana por el sobrecrecimiento bacteriano, más frecuente en niños con patología digestiva ⁽²⁹⁾. En el caso de las infecciones locales del catéter, el germen aislado con más frecuencia en nuestra serie fue la *pseudomona aeruginosa* seguido del *s. aureus*, más difíciles de erradicar.

La presencia de CVC y la necesidad de NP han sido consideradas por algunos autores factores independientes para el desarrollo de sepsis, por coexistir en estos pacientes otros factores asociados, como la pobre higiene del paciente o las técnicas de manipulación en pacientes con NPD ^(65, 66, 69). Esto influye directamente en el pronóstico y la evolución del paciente, ya que se relacionan con la pérdida de vías y la enfermedad hepática asociada a la NP, especialmente si se da en los primeros años de vida. ^(63, 65) Puesto que la asociación entre episodios de sepsis de repetición y desarrollo de hepatopatía es conocida ^(14, 65, 90), nosotros tuvimos la intención de dar un paso más. Quisimos analizar si los episodios de sepsis se relacionaban con el desarrollo de hepatopatía más grave, y no encontramos asociación estadísticamente significativa entre ambos en el estudio realizado.

Esto pudo deberse a cómo fueron definidos los parámetros considerados como hepatopatía grave (datos clínicos, analíticos y ecográficos sugestivos de hipertensión portal, colestasis, fibrosis intensa o cirrosis en la biopsia hepática).

Siguiendo los protocolos habituales, tras la obtención de hemocultivos todos los pacientes se trataron durante dos o tres semanas con antibioterapia intravenosa de amplio espectro (habitualmente en nuestro centro con cefotaxima y vancomicina) y/o antifúngicos (anfotericina β liposomal) en los casos en que fue necesario. Tal y como se mencionó en párrafos anteriores y en concordancia con lo referido en la literatura, en algunos casos, además, se selló el CVC con antibióticos y en un porcentaje alto de pacientes (el 65%) hubo que retirar el CVC por mala evolución clínica, por tratarse de un germen difícil de erradicar (*s. aureus*, *cándida*, polimicrobiana), una infección del trayecto del catéter o de un catéter con reservorio. ^(71, 2)

Como complicaciones infecciosas relevantes se objetivó al igual que en otras series algún caso de osteomielitis y de endocarditis bacteriana, donde fue preciso prolongar el tratamiento hasta cuatro o seis semanas. ^(76, 77)

2.2. Hepatopatía

Las complicaciones hepatobiliares constituyen el otro grupo de complicaciones más importantes, y son las más relevantes en cuanto a gravedad, ya que empeoran el pronóstico de supervivencia del paciente. En nuestra serie se objetivaron con una frecuencia del 88% [teniendo en cuenta como se ha dicho también alteraciones más leves como la hipertransaminasemia (que se dio hasta en el 95'5% de los pacientes que presentaron hepatopatía) y la colestasis leve], mucho mayor de lo referido en otras series publicadas (15-60%). ^(14, 29, 49, 87, 88, 141)

Aunque su etiopatogenia es compleja y no bien conocida, se han identificado distintos factores de riesgo que influyen en su desarrollo relacionados con la propia nutrición parenteral y con la enfermedad de base ^(14, 90). A pesar de las mejoras en la preparación de las fórmulas, todavía estos problemas están pendientes de resolver.

Al igual que en lo referido en la literatura, en nuestra serie los pacientes con SIC desarrollaron hepatopatía con más frecuencia que los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica ⁽⁸⁹⁾. De la misma manera, influyen en su aparición y su evolución hacia formas más graves el inicio de la NP a edades más tempranas. Parece que el inicio precoz de la NP también se relaciona con mayor aparición de episodios de sepsis, pero esto no pudo demostrarse de forma estadísticamente significativa en nuestro estudio. Tampoco pudo demostrarse que la duración prolongada de la NP influyese en el desarrollo de complicaciones hepatobiliares, pudiendo atribuirse este hecho a su manejo en una Unidad especializada de Rehabilitación Intestinal.

Existen referencias en la bibliografía que relacionan los episodios de sepsis con el desarrollo de hepatopatía ^(14, 90). Las infecciones bacterianas activan mecanismos y cascadas inmunológicas que generan inflamación y remodelación del tejido hepático, que si se perpetúan pueden conducir a fibrosis del mismo. Como se mencionaba en párrafos anteriores, nosotros analizamos la posible asociación entre episodios de sepsis y el desarrollo de hepatopatía más grave, y no encontramos asociación estadísticamente significativa entre ambos, pudiendo deberse a los términos utilizados para definir el grupo de pacientes con hepatopatía grave.

Por otra parte, se han involucrado ciertos componentes de la NP. Se han relacionado distintos aportes por exceso (calorías, glucosa, lípidos LCT...) o por defecto (ácidos grasos esenciales, determinados aminoácidos como la taurina). ^(10, 14, 91) A pesar de no ser estadísticamente significativo, en nuestra serie la tendencia que se observa es mayor desarrollo de hepatopatía cuando los aportes calóricos son mayores y cuando la pauta de administración es continua. Tampoco se obtuvo asociación estadísticamente significativa con el tipo de emulsión de lípidos utilizada, aunque parece que el empleo de fórmulas ricas en aceites de pescado (Smof/Lipoplus) previene del desarrollo de complicaciones más graves, tal y como se menciona en otros estudios publicados. ^(13,17, 18)

Además de estos factores, los periodos de ayuno y las resecciones intestinales que padecen estos pacientes alteran la motilidad y disminuyen la secreción hormonal intestinal reduciendo el flujo biliar e interrumpiendo la circulación enterohepática, lo cual genera acúmulo de ácidos biliares que resultan hepatotóxicos y favorecedores de colestasis. El sobrecrecimiento bacteriano favorecido por las resecciones intestinales y por la falta de motilidad adecuada, además de ser causante de sepsis por translocación de gérmenes, también altera la circulación enterohepática generando en último término acúmulo de ácidos biliares hepatotóxicos. ^(14,90)

La esteatosis es la lesión más precoz, y puede ser reversible al disminuir el aporte calórico de la NP. Se manifiesta clínicamente con hepatomegalia e hipertransaminasemia, e histológicamente con la infiltración grasa de los hepatocitos. ^(93, 94) La colestasis y la progresión a cirrosis biliar con el consecuente desarrollo de hipertensión portal, esplenomegalia y fallo hepático es más grave, y es más frecuente en neonatos y niños, aunque afortunadamente las formas más graves ocurren en una minoría ^(14, 92). La colestasis puede ser reversible si la NP puede suspenderse antes de que se produzca un daño hepático irreversible, y puede no estar asociada al desarrollo de fibrosis hepática ⁽¹⁴⁾. Cifras elevadas de colestasis, cirrosis y esplenomegalia son signos de mal pronóstico. ^(99, 100)

Entre las alteraciones bioquímicas que se encontraron con más frecuencia en nuestros pacientes fueron hallazgos leves consistentes en hipertransaminasemia puntual, intermitente o persistente (el 95'5%), seguidos de colestasis y signos de hipertensión portal (56 y 55% respectivamente). Aunque es sabido que su eficacia es limitada, se utilizó ácido ursodeoxicólico oral en todos los casos de colestasis en un intento de reducir la estasis biliar ⁽⁹³⁾. En cuanto a las alteraciones histológicas, en el 97% de los pacientes en que se realizó la biopsia hepática se encontraron hallazgos compatibles con lesiones asociadas a la NP, la mayoría con un grado de fibrosis leve o moderada (70%).

Según lo referido en la literatura, existe escasa correlación entre las alteraciones en los parámetros analíticos y los hallazgos histológicos de la biopsia ^(2, 10, 95,101), pero en nuestro estudio sí encontramos entre ellos correlación estadísticamente significativa. En esto pudo haber influido que en la realización de este análisis, no siempre la extracción analítica se correspondía en el tiempo con el momento exacto de la ejecución de la biopsia hepática.

2.3. Alteraciones hematológicas

Las complicaciones hematológicas son habituales en la evolución de estos pacientes (80%), y se deben a múltiples etiologías.

Las alteraciones más frecuentes en nuestra serie son las de la serie roja, en forma de anemia (el 96%), seguido de la trombocitopenia y la neutropenia. En los pacientes en los que se realizó estudio del perfil férrico se encontró que con frecuencia presentaban cifras de ferritina normal o elevadas acompañadas de valores del índice de saturación de transferrina disminuidos, parámetros compatibles con anemia de los procesos crónicos. La anemia ferropenia, aunque se dio en algunos casos, es infrecuente en los pacientes que reciben NP a pesar de no añadirse hierro a las soluciones debido a la poca seguridad que ofrecen los preparados intravenosos al precipitar con otros componentes ⁽¹¹⁾. Entre nuestros pacientes, algunos precisaron tratamiento con hierro oral, y de forma puntual incluso con hierro intravenoso.

La hipertensión portal causa hiperesplenismo y sangrado digestivo o en el área ORL, que puede empeorar o perpetuar la anemia. También es causa de trombocitopenia y leucopenia, que a su vez pueden ser debidas a infecciones bacterianas o fúngicas, o a determinados tratamientos farmacológicos, en cuyo caso suelen ser transitorias.

2.4. Alteraciones metabólicas

Las alteraciones metabólicas son menos frecuentes (65%). Dentro de estas las que se encuentran con más frecuencia son las alteraciones hidroelectrolíticas (84'8%), que habitualmente se deben a aportes inadecuados de nutrientes y/o líquidos. Estos deben monitorizarse y ajustarse a las necesidades de cada paciente teniendo en cuenta su enfermedad de base, la administración intravenosa de sangre o medicamentos y los aportes enterales ^(29,33,78). Es importante presentar atención al riesgo de hipoglucemia cuando se empieza a ciclar la NP, especialmente en los pacientes de corta edad, así como a la hiperglucemia durante los episodios de sepsis o durante el tratamiento con glucocorticoides. ^(79,80)

La hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia se encontraron en el 37'9% de los pacientes y derivan fundamentalmente de la infusión de lípidos. Durante alguno de los episodios de sepsis se disminuyó su infusión.

La acidosis D-láctica o encefalopatía D-lactato es un raro síndrome neurológico que puede aparecer como complicación del SIC, y se debe a un cambio en la flora intestinal debido a un sobrecrecimiento de bacterias acidolácticas, que producen D-lactato ⁽¹³³⁾. En nuestra serie se dieron episodios repetidos de este tipo en tres pacientes.

Está descrito que la enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, osteomalacia) se da en pacientes con NP prolongada, y en la población pediátrica puede ser silente. El origen es multifactorial, influyendo tanto la enfermedad de base como la administración de la NP ^(84,85). En nuestra serie se diagnosticaron ocho pacientes de hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D, y tres de ellos, además, asociaban datos clínicos de raquitismo. Sin embargo, cuando analizamos la posible asociación entre el mantenimiento de una NP prolongada y alteraciones en los niveles de vitamina D no encontró correlación entre ambos parámetros.

2.5. Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas asociadas al CVC fueron en nuestra serie respecto a las demás las complicaciones menos frecuentes (51'5%), pero su frecuencia coincide con la descrita en otras series publicadas ⁽⁴⁹⁾. En su conjunto, la media de episodios por paciente fue de 2'7. Constituyeron la segunda causa de ingreso hospitalario (30'7%, con una media de 1'7 ingresos/paciente), después de las complicaciones infecciosas.

Dentro de estas, la extravasación del CVC fue la complicación más común (71'1%), seguido de la rotura y el desplazamiento del mismo (30%), a pesar de extremar las precauciones en la fijación del catéter. Según el caso fue necesario el recambio del CVC, su reparación de manera conservadora o su retirada definitiva. En nuestro caso las complicaciones mecánicas fueron en conjunto la causa más frecuente de recambio del CVC (en total se recambiaron 111 catéteres), mientras que en otras series publicadas la primera causa fueron las infecciones. ⁽¹⁴¹⁾

Las vías se sellaron con heparina a bajas dosis durante el tiempo en que no eran utilizadas. Además, fueron selladas con antibióticos en algunos casos en que se sospechaba infección asociada al CVC, pero en ningún paciente se utilizó como prevención sistemática ninguna solución antimicrobiana (etanol, taurolidina o antibióticos) ^(10, 67, 68, 141). Los catéteres fueron manejados por el personal sanitario y los familiares siguiendo las estrictas normas de asepsia recomendadas. ^(38, 66)

Siguiendo las recomendaciones de la literatura ^(53, 54), tras haber descartado un origen no trombótico, se inició tratamiento con uroquinasa en tres de los cinco episodios de obstrucción del CVC al sospecharse trombosis del mismo, pero dos de ellos requirieron recambio del catéter y en los otros dos este se recambió directamente. Para reducir la aparición de trombosis y ayudar a preservar los CVC, en todos nuestros pacientes se utilizó heparina para sellar el catéter cuando este no era utilizado, y se infundió suero salino fisiológico tras la administración de medicación o extracción de sangre. Algunos estudios publicados sugieren, además, la utilización de fármacos anticoagulantes en determinados casos ⁽⁵⁵⁾, y así se hizo de manera puntual en alguno de nuestros pacientes.

En nuestra serie, se objetivaron episodios de trombosis venosa en 17 pacientes, en su mayor parte de varios accesos venosos centrales, pero sólo en dos pacientes se detectaron alteraciones en la coagulación de tipo procoagulante (y uno de ellos no presentó ningún episodio de trombosis). Esto apoya la necesidad de más estudios para establecer esta estrategia preventiva de tratamiento. ⁽²⁹⁾

La trombosis vascular y la pérdida reiterada de los accesos venosos pueden conducir al fracaso de la NP al imposibilitar su administración y que el trasplante intestinal, por tanto, sea la única opción terapéutica del paciente. Por este motivo, el cuidado de las vías centrales es clave en el manejo de estos pacientes.

3. Evolución clínica de los pacientes

Según las referencias publicadas en la literatura, en el 80% de los pacientes con SIC la supervivencia en general es larga, mientras que en los pacientes con pseudo-obstrucción ésta es menor ⁽¹²²⁾. En el análisis realizado en nuestra serie, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos, aunque la tendencia que se observa es que la supervivencia es discretamente menor en los pacientes que presentan SIC. Este resultado puede ser debido a que en nuestra muestra el número de pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica es muy bajo ⁽¹⁰⁾, y en cambio el de pacientes con SIC es mucho mayor. ⁽⁷⁷⁾

La mortalidad en los primeros años de utilización de NP suele deberse a la enfermedad de base, mientras que entre los supervivientes a largo plazo suele estar más relacionada con las complicaciones asociadas a la NP prolongada ^(123, 124). Dentro de estas, suele deberse al desarrollo de enfermedad hepática terminal, seguida de los episodios de sepsis, y la pérdida de los accesos venosos ⁽¹²⁵⁾. En nuestra serie la supervivencia global de los pacientes fue del 77'2%.

En muchos casos este tratamiento nutricional consigue la adaptación intestinal en periodos variables de tiempo. Cuando no es así y aparecen complicaciones derivadas del tratamiento, puede estar indicado el trasplante intestinal. El 23'8% de nuestra población de estudio alcanzó la autonomía digestiva (con una media de edad de 3'5 años), el 44'5% requirió la realización de trasplante (con una media de edad de 4'5 años) y el 23'8% de los pacientes continuaban con NPD al final del periodo de estudio. Un pequeño porcentaje de pacientes requirió la realización posterior de un segundo y tercer trasplante (el 9'9% y el 2% respectivamente).

En conjunto, el tipo de trasplante que se realizó con más frecuencia fue el multivisceral (38'5%), seguido del intestinal (33'3%) y del hepatointestinal (26'3%). En un paciente con SIC secundario a enfermedad de Hirschsprung extensa se llevó a cabo un trasplante hepático aislado de donante vivo por presentar alteraciones hepáticas graves en un intento de darle tiempo para llegar al trasplante multivisceral de donante cadáver, pero el paciente falleció al año del trasplante.

Es importante tener en cuenta que la mortalidad del trasplante, aunque ha mejorado, sigue siendo alta (supervivencia del 50-70% a los 5 años según las series), y es mayor a la mortalidad asociada a la utilización de la NP ^(56, 123, 124, 126). La morbimortalidad asociada al trasplante es incluso mayor si éste es combinado (hepato-intestinal o multivisceral) ⁽⁹³⁾. En nuestro estudio, la adquisición de la autonomía digestiva postrasplante fue del 90'3%, y la supervivencia del 73'3% (en 14'5 años de estudio).

De esta manera, la NP sigue constituyendo la primera opción terapéutica en este tipo de pacientes. Recordar que, además, mejora sustancialmente la calidad de vida del paciente y su familia al permitirle vivir en un entorno social, y entre otras cosas acortar la duración de las hospitalizaciones, de por sí muy frecuentes. En nuestro estudio las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron las complicaciones infecciosas (59'4%, con una media en torno a 2'5 ingresos por paciente), seguidas sucesivamente de las complicaciones mecánicas (30'7%, 1'7 ingresos por paciente de media) y las hidroelectrolíticas (15'8%, uno o dos ingresos por paciente).

No obstante, hay que tener presente que, debido en parte a la escasez de donantes compatibles, un porcentaje importante de pacientes que precisan trasplante fallecen en lista de espera del mismo. Por este motivo la indicación de trasplante debería considerarse en pacientes en los que se observa que empieza a progresar la enfermedad hepática ^(114, 115). En nuestro centro se llevó a cabo el estudio como candidato a trasplante en el 83'2% de los pacientes (de los cuales sólo se llegaron a trasplantar el 44'5%), y la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la NP y la realización del estudio fue de 7'5 meses (y de 19 meses para la realización del trasplante).

VII. CONCLUSIONES

I. NPD: Generalidades

1. La patología de base que se da con más frecuencia en niños con fracaso intestinal prolongado es el síndrome de intestino corto, habitualmente de aparición neonatal.
2. La NPD se administra habitualmente a través de accesos vasculares centrales, preferiblemente tunelizados, con los que el riesgo de presentar infección asociada a catéter es menor.

II. Complicaciones asociadas

3. Las infecciones relacionadas con el catéter constituyen la complicación más frecuente y la primera causa de ingreso hospitalario.
4. Se observó una tendencia no significativa en los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica a un mayor riesgo de presentar sepsis que en los pacientes con otra patología de base.
5. La hepatopatía asociada a la NP es una complicación frecuente e importante, ya que influye decisivamente en el pronóstico vital del paciente.
6. Se deben adoptar medidas para intentar prevenir la hepatopatía, entre las cuales se encuentran: ajuste cuidadoso e individualizado de la NP minimizando los aportes calóricos y su duración, administración cíclica optimizando los aportes enterales, utilización de soluciones lipídicas ricas en ácidos grasos omega 3 y control riguroso de las infecciones.
7. En nuestra serie, los pacientes con SIC tienen más riesgo de desarrollar hepatopatía que los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica, y su supervivencia tiende a ser menor.
8. Las complicaciones mecánicas asociadas al CVC se dan con una frecuencia en torno al 50%, siendo la principal la extravasación del catéter. Constituyen en nuestra serie el principal motivo de recambio del catéter y la segunda causa de ingreso hospitalario.

III. Evolución clínica

9. La supervivencia global de nuestros pacientes con fracaso intestinal y NPD fue del 77%.

10. Un 45% de los pacientes requirieron la realización de trasplante intestinal, en cualquiera de sus modalidades, debido al fracaso de la NPD.

VIII. RESUMEN

Generalidades

La nutrición parenteral (NP) permite el aporte de nutrientes por vía intravenosa, imprescindible para nutrir a los pacientes con fracaso intestinal, que suelen necesitarlo durante periodos prolongados.

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) permite a estos pacientes mejorar su calidad de vida al volver a su entorno familiar y social, además de disminuir los costes sanitarios, pero es una técnica compleja y requiere un equipo de soporte nutricional experimentado.

En España, al igual que en el resto de Europa, la tasa de prevalencia de la NPD es baja, y no existen unidades de referencia. Existe una Unidad de Rehabilitación intestinal en el Hospital Universitario La Paz, donde se deriva para su seguimiento a un gran número de pacientes con fracaso intestinal del territorio español.

Objetivos

El objetivo principal fue analizar y describir las características y la evolución clínica de los pacientes incluidos en el programa de NPD de una unidad de rehabilitación intestinal de referencia, así como las particularidades de la NP utilizada. Como objetivo secundario se analizó la posible asociación entre determinados factores de riesgo y el desarrollo de complicaciones.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en el estudio los 104 pacientes pediátricos con fracaso intestinal que formaban parte del programa de NPD del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil Universitario de La Paz en Madrid, desde el inicio del programa (1999) hasta el año 2013. Dicho estudio se efectuó mediante el análisis descriptivo y retrospectivo de datos recogidos de las historias clínicas de los pacientes, excluyéndose aquellos de los que no se disponía la historia clínica completa (patología de base, características del tipo de NP utilizada, complicaciones, evolución clínica, necesidad de hospitalización y análisis nutricional).

Resultados

Se estudiaron 101 pacientes (62% varones) con fracaso intestinal procedentes la mayoría de todo el territorio español, entre el mes de vida y los 17 años de edad. La patología de base más frecuente fue el SIC (76%), seguido de la pseudoobstrucción intestinal crónica (10%), con debut habitualmente neonatal (86%).

La NP se inició habitualmente en ese momento, y se mantuvo durante una media de tres años. En nuestra serie el inicio precoz de la NP se relaciona con más riesgo de desarrollar hepatopatía. La pauta de administración de la NP fue cíclica en el 93%, aportando de media entre 50 y 70 Kcal/kg/día [55% en forma de hidratos de carbono, 30% lípidos (las soluciones más utilizadas fueron las enriquecidas con aceites de pescado- Omega 3) y 15% proteínas]. El 98% de los pacientes asociaban NE, la mayoría de forma fraccionada (67%). La NP se administró a través de CVCs (cuatro CVCs por paciente de media), la mayoría tunelizados (tres por paciente de media).

El peso y la talla estaban por debajo de lo normal tanto al inicio como al final del periodo de seguimiento, no así los parámetros nutricionales bioquímicos analizados (albúmina, prealbúmina, RBP, vitaminas liposolubles, cobre y zinc), que se encontraron con más frecuencia en rango normal.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la NP y a la utilización de CVCs fueron las infecciosas (90%), seguidas de las hepatobiliares (88%). Dentro de estas, alteraciones leves como la hipertransaminasemia fueron las más frecuentes. Las complicaciones infecciosas fueron también la causa más frecuente de ingreso hospitalario (60% de los pacientes, con una media de dos ingresos por paciente). En nuestra serie los pacientes con SIC tienen más riesgo de desarrollar hepatopatía que los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica, y en estos últimos el riesgo de sepsis tiende a ser mayor.

Las complicaciones mecánicas se dieron en el 52%, siendo la extravasación la más común, y la principal causa de recambio del catéter. Dentro de las complicaciones hematológicas (80%), la anemia de los procesos crónicos fue la alteración principal.

Al final del periodo de estudio, el 45% de los pacientes recibieron algún tipo de trasplante intestinal, con una media de cuatro años y medio de edad, el 24% de los pacientes estaban autónomos y el 24 % seguían con NP.

La supervivencia global de los pacientes fue del 77%, tendiendo a ser menor en los pacientes con SIC.

Conclusiones

La NPD constituye la primera opción terapéutica en los pacientes con fracaso intestinal. Las complicaciones infecciosas y hepatobiliares son, sucesivamente, las más frecuentes y graves, por lo que es fundamental adoptar medidas para prevenirlas. Dado su complejidad, el manejo debe ser centralizado en unidades de referencia.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ricour C, Gorski AM, Goulet O, de Potter S, Corriol O, Postaire M et al. Home parenteral nutrition in children: 8 years of experience with 112 patients. *Clin Nutr.* 1990;9:65–71.
2. Shatnawei A, Parekh NR, Rhoda KM, Speerhas R, Stafford J, Dasari V et al. Intestinal failure management at the Cleveland Clinic. *Arch Surg.* 2010;145:521–7.
3. Colomb V, Ricour C. Home parenteral nutrition in children. *Clin Nutr.* 2003; Suppl 2: S57–S59.
4. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2000;52 (Supl 3):1–33.
5. Pironi L, Forbes A, Joly F, Colomb V, Lyszkowska M, Van Gossum A, et al. Home Artificial Nutrition Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Survival of patients identified as candidates of intestinal trasplantation: a 3–year prospective follow-up. *Gastroenterology.* 2008;135:61–71.
6. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2007; 22:710–19.
7. Vargas JH, Ament ME, Berquist WE. Long-term home parenteral nutrition in pediatrics: ten years of experience in 102 patients. *J Pediatr Gastr Nutr.* 1987; 6:24–32.
8. Colomb V, Goulet O, Ricour C. Home enteral and parenteral nutrition in children. *Bailliere Clin Gastr.* 1998;12:877–94.
9. Pedrón Giner C, Martínez Costa C, Gómez-López L, Navas López VM, Redecillas Ferreiro S, Moreno Villares JM, et al. Home Parenteral Nutrition in Children: procedures, experiences and reflections. *Nutr Hosp.* 2010; 25:705–11.
10. Infante Pina D, Redecillas Ferreiro S, Clemente Bautista S. Guía de Nutrición Pediátrica Hospitalaria. 3a ed. Barcelona:Ergon;2013.
11. De vault GA. Nutritional support of critically ill: writing the TPN prescription. *J Crit ill* 4. 54, 1989.
12. Jeppesen PB, Høy CE, Mortensen PB. Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:126–33.
13. Erica M. Fallon, Hau D. Le and Mark Puder. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of ω -3 fish oil. *Curr Opin Organ Tran.* 2010; 15:334–40.

14. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today?. *Gastroenterology*. 2006 ;130(2 Supl 1):S70-7.
15. Abrams SA. Impact of new-generation parenteral lipid emulsions in pediatric nutrition. *Adv Nutr*. 2013;4:518-20.
16. Chen WJ, Yeh SL, Huang PC. Effects of fat emulsions with different fatty acid composition on plasma and hepatic lipids in rats receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1996;15:24-8.
17. Lee SI, Valim C, Johnston P, Le HD, Meisel J, Arsenault DA, et al. Impact of fish oil-based lipid emulsion on serum triglyceride, bilirubin, and albumin levels in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Res*. 2009;66:698-703.
18. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer*. 2004;111:611-6.
19. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:123-4.
20. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2010;50:212-8.
21. Goulet O, Antébi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor LG, Corriol O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2010;34:485-95.
22. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2012;47:225-40.
23. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, et al. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp*. 2009;33(Supl 1):81-107.
24. Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *Eur J Hosp Pharm*. 2006;12:35-45.

25. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*. 1998;14:697-706.
26. Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low-birth-weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:903-8.
27. Didier ME, Fischer S, Maki DG. Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enter Nutr*. 1998;22:291-6.
28. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr*. 2000;19:339-42.
29. Heine RG, Bines JE. New approaches to parenteral nutrition in infants and children. *J Paediatr Child H*. 2002;38:433-7.
30. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr*. 1995;126(5 Pt 1):785-90.
31. Maini B, Blackburn GL, Bistrian BR, Flatt JP, Page JG, Bothe A, et al. Cyclic hyperalimentation: an optimal technique for preservation of visceral protein. *J Surg Res*. 1976;20:515-25.
32. Faubion WC, Baker WL, Lott BA. Cyclic TPN for hospitalized pediatric patients. *Nutr Supp Serv*. 1981;1: 24.
33. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 2:S1-87.
34. Kerner JA. Parenteral Nutrition. In: Walker WA, Watkins JB, Duggan Ch. *Nutrition in Pediatrics*. 3^o ed. London:BC Decker Inc;2003. Pp.957-85.
35. Steiger E, HPEN Working Group. Consensus statements regarding optimal management of home parenteral nutrition (HPN) access. *J Parenter Enter Nutr*. 2006;30(1 Supl):S94-5.

36. Steiger E. Dysfunction and thrombotic complications of vascular access devices. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(1 Supl):S70-2.
37. Chawls WJ. Vascular acces hor home parenteral intravenous therapy in children *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30:S57-64.
38. Lee OK, Johnston L. A systematic review for effective management of central venous catheters and catheter sites in acute care paediatric patients. *World Evid-Based Nutr.* 2005;2:4-13.
39. Grupo NADYA. Guía de práctica clínica de nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp.* 2009; 2:1-36.
40. Cotogni P, Pittiruti M. Focus on peripherally inserted central catheters in critically ill patients. *World J Crit Care Med.* 2014;3:80-94.
41. DeLegge MH, Borak G, Moore N. Central venous access in the home parenteral nutrition population-you PICC. *J Parenter Enter Nutr.* 2005;29:425-8.
42. Mortell A, Said H, Doodnath R, Walsh K, Corbally M. Transhepatic central venous catheter for long-term access in paediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2008;43:344-7.
43. Robertson LJ, Jaques PF, Mauro MA, Azizkhan RG, Robards J. Percutaneous inferior vena cava placement of tunneled silastic catheters for prolonged vascular access in infants. *J Pediatr Surg.* 1990;25:596-8.
44. Emmel M, Brockmeier K, Sreeram N. Combined transhepatic and transjugular approach for radiofrequency ablation of an accessory pathway in a child with complex congenital heart disease. *Z Kardiol.* 2004;93:555-7.
45. Sommer RJ. New approaches for catheterization and vascular Access: the transhepatic technique. *Prog Pediatr Cardiol.* 1996;6:95-104.
46. Erenberg FG, Shim D, Beekman RH. Intraperitoneal hemorrhage associated with transhepatic cardiac catheterization: a report of two cases. *Catheter Cardio Diag.* 1998;43:177-8.
47. Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Montero Hernández M, Siguier Homar P, Valdueza Beneitez J, Morales Gorrija MJ, et al. Evaluación de la actividad asistencial de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional en el seguimiento de la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp.* 2006;21:57-63.

48. Dahlström KA, Goulet OJ, Roberts RL, Ricour C, Ament ME. Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: a biochemical and immunologic study. *J Pediatr*. 1988;113:985-90.
49. Knafelz D, Gambarara M, Diamanti A, Papadatou B, Ferretti F, Tarissi De Iacobis I, et al. Complications of home parenteral nutrition in a large pediatric series. *Transplant Proc*. 2003;35:3050-1.
50. Kerner JA, García-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatrics patients. *J Parenter Enter Nutr*. 2006;30:S73-81.
51. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr*. 1998;133:770-6.
52. Herbst S, Kaplan L, McKinnon B. Vascular access devices: managing occlusions and related complications in home parenteral nutrition. *Infusion*. 1998;4(Supl):S1-S32.
53. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Onc*. 2003;25:38-45.
54. Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial. The cardiovascular thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) Efficacy Trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12: 951-5.
55. Monagle PT, Newall FH, Barnes C. Warfarin as central venous line prophylaxis in children with short guts on home total parenteral nutrition [Abstract]. *Blood*. 2001; 98:270a.
56. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5:80-7.
57. Bisset WM, Stapleford P, Long S, Chamberlain A, Sokel B, Milla PJ. Home parenteral nutrition in chronic intestinal failure. *Arch Dis Child*. 1992;67:109-14.
58. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R, Champagne C, Mascioli EA. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home total parenteral nutrition patients. *Nutrition*. 1995;11:142-4.

59. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *J Parenter Enter Nutr.* 2002; 26: S21-8.
60. de Burgo LJ, Seidner D, Hamilton C, Stafford J, Steiger E. Examination of factors that lead to complications for new home parenteral nutrition patients. *J Infus Nurs.* 2006;29:74-80.
61. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Révillon Y, Jan D, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:347-53.
62. Candusso M, Giglio L, Faraguna D. 100 PT/YR pediatric home parenteral nutrition experience. *Transplant Proc.* 1997;29:1864-5.
63. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr.* 2000;19:355-9.
64. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2001;29:109-14.
65. Hermans D, Talbotec C, Lacaille F, Goulet O, Ricour C, Colomb V. Early central catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:459-63.
66. Yilmaz G, Koksall I, Aydin K, Caylan R, Sucu N, Aksoy F. Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *J Parenter Enter Nutr.* 2007;31:284-7.
67. Viale P, Stefani S. Vascular catheter-associated infections: a microbiological and therapeutic update. *J Chemotherapy.* 2006;18:235-49.
68. Heather L VandenBussche, Pharm D. Antibiotic lock therapy for treatment of catheter-related bloodstream infections [en línea]. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/antibiotic lock therapy for treatment of catheter-related bloodstream infections](http://www.uptodate.com/contents/antibiotic-lock-therapy-for-treatment-of-catheter-related-bloodstream-infections). Consultado el 25/03/2013.
69. Kritchevsky SB, Braun BI, Kusek L, Wong ES, Solomon SL, Parry MF, et al. The impact of hospital practice on central venous catheter associated bloodstream infection rates at the patient and unit level: a multicenter study. *Am J Med Qual.* 2008;23:24-38.

70. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1249-72.
71. De la Cuerda Compés C, Bretón Lesmes I, Bonada Sanjaume A, Planas Vila M, grupo NADYA. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clin Esp*. 2005;205:386-91.
72. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enter Nutr*. 1998;12:185-9.
73. Messing B, Man F, Colimon R, Thuillier F, Beliah M. Antibiotic-lock technique is an effective treatment of bacterial catheter-related sepsis during parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1990; 9: 220-5.
74. von Eiff C, Jansen B, Kohnen W, Becker K. Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis. *Drugs*. 2005;65:179-214.
75. Kim EY, Saunders P, Yousefzadeh N. Usefulness of anti-infective lock solutions for catheter-related bloodstream infections. *Mt Sinai J Med*. 2010;77:549-58.
76. De Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:329-39.
77. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. Pediatrics. 2002;110:1-24.
78. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22:710-9.
79. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health -Syst Ph*. 2004;61:1938-49.
80. Lienhardt A, Rakotoambinina B, Colomb V, Souissi S, Sadoun E, Goulet O, et al. Insulin secretion and sensitivity in children on cyclic total parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 1998;22:382-6.

81. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2003;124:1651-61.
82. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enter Nutr*. 1990;14:90-7.
83. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001;17:632-7.
84. Nousia-Arvanitakis S, Angelopoulou-Sakadami N, Metroliou K. Complications associated with total parenteral nutrition in infants with short bowel syndrome. *Hepato-gastroenterol*. 1992;39:169-72.
85. Larchet M, Chaumont P, Galliot M, Bourdon R, Goulet O, Ricour C. Aluminium loading in children receiving long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1990;9:79-83.
86. Colomb V, Goulet O, Rambaud C, De Potter S, Sadoun E, Ben Hariz M, et al. Long-term parenteral nutrition in children: liver and gallbladder disease. *Transplant Proc*. 1992;24:1054-5.
87. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132:525-32.
88. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Révillon Y, Jan D, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:347-53.
89. Pakarinen MP, Koivusalo AI, Rintala RJ. Outcomes of intestinal failure--a comparison between children with short bowel and dysmotile intestine. *J Pediatr Surg*. 2009;44:2139-44.
90. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B, Gewirtz AT, Meddings JB, Gold BD, et al. The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr*. 2010;156:941-7.
91. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008;23 (Supl 2):25-33.

92. Cooper A, Floyd TF, Ross AJ, Bishop HC, Templeton JM Jr, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: an update. *J Pediatr Surg.* 1984;19:711-8.
93. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant.* 2002;6:37-42.
94. Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol.* 1982;17:177-85.
95. Peyret B, Collardeau S, Touzet S, Loras-Duclaux I, Yantren H, Michalski MC, et al. Prevalence of liver complications in children receiving long-term parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:743-9.
96. Heine RG, Bines JE. New approaches to parenteral nutrition in infants and children. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:433-7.
97. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132:525-32.
98. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2002;21:337-43.
99. Chan S, McCowen KC, Bistrain BR, Thibault A, Keane-Ellison M, Forse RA, et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery.* 1999;126:28-34.
100. Beath SV, Needham SJ, Kelly DA, Booth IW, Raafat F, Buick RG, et al. Clinical features and prognosis of children assessed for isolated small bowel or combined small bowel and liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1997;32:459-61.
101. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2010;45:95-9.
102. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705-13.

103. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol*. 2010;24:661-70.
104. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
105. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD000504.
106. Jensen AR, Goldin AB, Koopmeiners JS, Stevens J, Waldhausen JH, Kim SS. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2009;44:183-9.
107. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrain B, Collier S, Gura K, et al. Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:150-92.
108. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:131-7.
109. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Drongowski RA, Coran AG, Bayar B, Geiger JD, et al. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enter Nutr*. 1997;21:100-3.
110. Teitelbaum DH, Tracy TF Jr, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Yu S, et al. Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics*. 2005;115:1332-40.
111. Mager DR, Marcon M, Wales P, Pencharz PB. Use of N-acetyl cysteine for the treatment of parenteral nutrition-induced liver disease in children receiving home parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:220-3.
112. Becvarova I, Saker KE, Swecker WS Jr, Troy GC. Peroxidative protection of parenteral admixture by D-alpha-tocopherol. *J Vet Pharmacol Ther*. 2005;6:280-90.
113. Will Y, Fischer KA, Horton RA, Kaetzel RS, Brown MK, Hedstrom O, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase-deficient knockout mice as a model to study the relationship between

glutathione status, mitochondrial function, and cellular function. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):740-9.

114. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassis M, Fryer J. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surgeons*. 2007;205:755-61.

115 Jeejeebhoy KN. Treatment of intestinal failure: transplantation or home parenteral nutrition?. *Gastroenterology*. 2008;135:303-5.

116. Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR, Kaufman SS, Iverson AK, Fox IJ, et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2002;235:435-9.

117. Nathan JD, Rudolph JA, Kocoshis SA, Alonso MH, Ryckman FC, Tiao GM. Isolated liver and multivisceral transplantation for total parenteral nutrition-related end-stage liver disease. *J Pediatr Surg*. 2007;42:143-7.

118. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *J Amer Med Assoc*. 1968 Mar 4;203:860-4.

119. Moreno Villares JM. La práctica de la nutrición artificial domiciliaria en Europa. *Nutr Hosp*. 2004;19:59-67.

120. Colomb V. Economic aspects of paediatric home parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr*. 2000;3:237-9.

121. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr*. 2000;19:355-9.

122. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr*. 2001;139:27-33.

123. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharm Therap*. 2006;24:1231-40.

124. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60:17-25.

125. Mayr JM, Schober PH, Weissensteiner U, Höllwarth ME. Morbidity and mortality of the short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:231–5.
126. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250:567–81.
127. Gómez López L, Gutiérrez Suárez M. Programa de nutrición parenteral domiciliaria pediátrica. Cuaderno de información para las familias. 1ª ed. Valencia:Gráficas Diamante; 2008.
128. Gottrand F, Staszewski P, Colomb V, Loras-Duclaux I, Guimber D, Marinier E, et al. Magnificat S. Satisfaction in different life domains in children receiving home parenteral nutrition and their families. *J Pediatr.* 2005;146:793–7.
129. Newton R, Timmis L, Bowling TE. Changes in parenteral nutrition supply when the nutrition support team controls prescribing. *Nutrition.* 2001;17:347–8.
130. Jessen DL, Shalley HM, Titchen T, Curwood G, Heine RG, Bines JE. Clinical and economic outcomes in paediatric parenteral nutrition [abstract]. *Nutrition.* 1999;15: III.
131. Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, Reyén L, Manzanares López-Manzanares J. Nutrición parenteral domiciliaria en Pediatría. *An Pediatr.* 1995;43: 81–6.
132. Fecteau A, Atkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation: The Canadian experience. *J Pediatr Surg.* 2001;36:681–4.
133. Tapia Guerrero MJ, Oliveira G, Bravo Utrera M, Colomo Rodríguez N, Fernández García JC. Acidosis D-láctica secundaria a síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp.* 2010;25:864–6.
134. Zhang DL, Jiang ZW, Jiang J, Cao B, Li JS. D-lactic acidosis secondary to short bowel syndrome. *Postgrad Med J.* 2003;79:110–2.
135. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344:495–500.
136. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011; 2Suppl(1):59–62.
137. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Casavilla A, Abu-Elmagd K, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172:335–44.

138. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg.* 2005;241:607-13.
139. Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, Chinnakotla S, Fox IJ, Shaw BW, et al. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation . *Transplantation.* 2001;72:1846-8.
140. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, David AI, Bussotti A, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg.* 2006;243:756-64.
141. Merras-Salmio L, Pakarinen MP. Refined multidisciplinary protocol-based approach to short bowel syndrome improves outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:24-39.